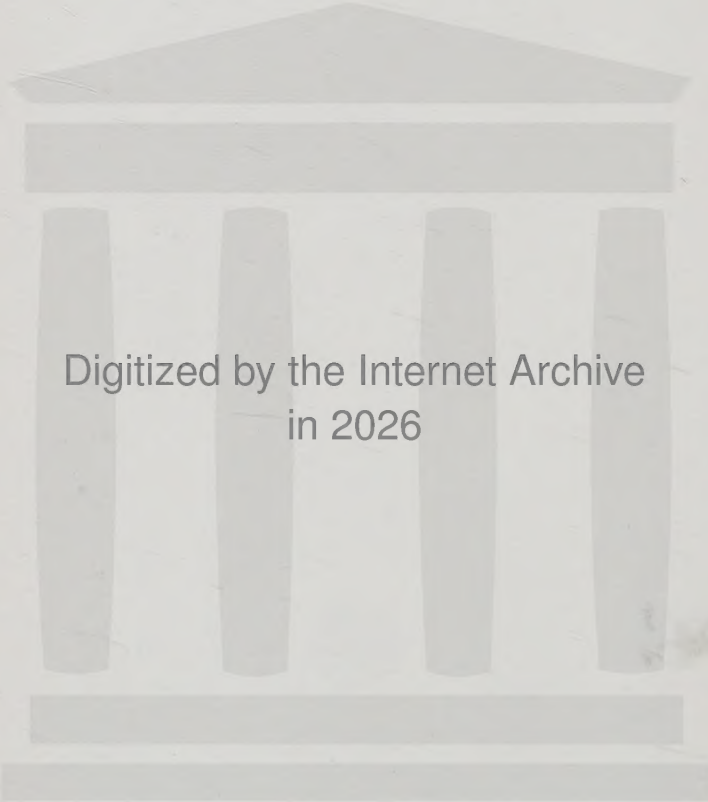


ÜBER DIE VERTEILUNG VON $(^{197}\text{Hg})\text{HgCl}_2$ UND $(^{197}\text{Hg})\text{NEOHYDRIN}$
IM TIERISCHEN ORGANISMUS NACH INTRAVENÖSER APPLIKATION

von

LUDWIG KOSCHINSKY

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554814_0071

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. R. Duesberg

ÜBER DIE VERTEILUNG VON (^{197}Hg) HgCl_2 UND (^{197}Hg)NEOHYDRIN
IM TIERISCHEN ORGANISMUS NACH INTRAVENÖSER APPLIKATION

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

LUDWIG KOSCHINSKY

aus Breslau

MAINZ 1966

Dekan: Professor Dr. L. Diethelm
Referent: Privatdozent Dr. J. Fischer
Korreferent: Professor Dr. R. Duesberg
Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 1967



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz, Steingasse 19, Tel. 24293

INHALT

	Seite
I. Einleitung	1
II. Experimenteller Teil Material und Methodik	
A. Substanzen	4
B. Meßgerät und Meßtechnik	5
C. Durchführung der Versuche	8
D. Statistische Auswertung der Meßergebnisse .	11
III. Diskussion der Ergebnisse	37
IV. Zusammenfassung	43
V. Literaturverzeichnis	44

I. EINLEITUNG

Radioaktiv markierte Quecksilberverbindungen wie (^{197}Hg) HgCl_2 und (^{197}Hg)Neohydrin haben in den letzten Jahren eine große Bedeutung in der nuklearmedizinischen Nierendiagnostik gewonnen. Man führt heute zwei Radioisotopenverfahren im Rahmen der nephrologischen Diagnostik durch: die Isotopennephrographie und die Nierenszintigraphie.

Beide Untersuchungsmethoden werden einleitend kurz abgehandelt.

Die Isotopennephrographie ist die Aufzeichnung des zeitlichen Verlaufes der Aktivitätsanreicherung und -abgabe jeder Niere nach intravenöser Applikation einer nierenaffinen, radioaktiv markierten Substanz (55).

Als Substanzen dienen vor allem mit ^{131}I markiertes Diodrast, Urografin oder Hippuran.

Diese Methode ermöglicht allein durch äußere Messung ein getrenntes qualitatives und semiquantitatives Funktionsstudium beider Nieren. Man injiziert eine mit ^{131}I markierte Verbindung, meist ^{131}I -Hippuran, intravenös.

Durch feststehende Strahlendetektoren, die jeder Nierenregion aufsitzen, wird der zeitliche Verlauf der Substanzanreicherung in Form der gemessenen Impulsraten registriert und kurvenförmig aufgezeichnet. Die Zeitabhängigkeit der Blutkonzentration kann in analoger Weise über dem Herzen ermittelt werden (15, 17, 21, 27, 33, 46, 55).

Das normale Isotopennephrogramm zeigt bereits nach wenigen Sekunden einen raschen Aktivitätsanstieg, dessen Höhe von der Nierendurchblutung abhängt.

In den folgenden Minuten nimmt die Aktivität entsprechend der Substanzkonzentration in den Nieren weniger intensiv aber noch deutlich zu.

In der Norm wird dann 3-6 Minuten nach der Injektion ein deutlicher Aktivitätsabfall registriert, der dem Abtransport des radioaktiven Materials über die Ureteren in die Blase entspricht (15, 17, 21, 27, 33, 46, 55).

Die Isotopennephrographie gestattet deshalb Aussagen über die Durchblutung, die tubulosekretorische Funktion und die Entleerungsdynamik jeder Niere bzw. der ableitenden Harnwege (15, 17, 21, 27, 33, 46, 55). Eine Aussage über die Nierenmorphologie ist aus dem Isotopennephrogramm nicht möglich (15, 17, 21, 27, 33, 46, 55).

Die Grundlagen für die klinische Anwendbarkeit der Isotopennephrographie wurden 1956 durch Arbeiten von Kimbel (28), TAPLIN (46) und WINTER (57, 58) geschaffen.

Die Nierenszintigraphie dient dem Studium der Nierenmorphologie. Sie be-

dient sich der Scanner-Technik zum topographischen Nachweis intakten Nierenparenchyms nach parenteraler Applikation einer nierenaffinen, radioaktiv markierten Substanz (12, 16, 17, 27, 33, 34, 50, 52, 53, 54, 55, 56). Die für die Gammastrahlen empfindlichen Detektoren sind im Gegensatz zur Isotopennephrographie bei dieser Untersuchung nicht feststehend über der Nierenregion angebracht, sondern bewegen sich mäanderförmig über der zu untersuchenden Körperzone und tasten so das gesamte Organ ab (12, 55, 59 und andere). Die gemessenen Intensitäten werden während der Bewegung synchron aufgezeichnet, wodurch ein Muster der Substanzverteilung entsteht - das Szintigramm (59).

Mit Hilfe der Nierenszintigraphie wird auf diese Weise funktionsfähiges Nierenparenchym sichtbar dargestellt (3, 27, 50, 54). Bei Dystopien und Anlageanomalien wird die anatomische Lage des funktionstüchtigen Nierenparenchyms erfaßt (6, 16, 17, 19, 50). Entsprechend bildet bei Aplasien der fehlende szintigraphische Nachweis eine wichtige Ergänzung der Diagnosestellung (16, 17, 54). Die Schädigung des Nierengewebes durch mangelhafte Durchblutung, raumfordernde Prozesse, chronische Entzündungen etc. äußert sich als diffuse oder mehr oder weniger umschriebene Verminderung der Aktivitätsanreicherung in der Niere (6, 17, 33, 45, 55).

Die ersten brauchbaren Nierenszintigramme wurden von HAYNIE und Mitarbeitern (25) angefertigt.

Die Verwendung der in der Isotopennephrographie üblichen radiojodhaltigen, nierenaktiven Verbindungen für die Szintigraphie hat den Nachteil, daß diese Substanzen das Nierenparenchym relativ rasch durchlaufen und deshalb für den szintigraphischen Abtastvorgang, der normalerweise 20-30 Minuten benötigt, zu wenig Zeit zur Verfügung steht (54). HAYNIE und seine Mitarbeiter (25) versuchten das Problem dadurch zu lösen, daß sie während der ganzen Untersuchungszeit ^{131}J -Hippuran permanent infundierten, was aber auch nicht zu guten Ergebnissen führte. Das Verfahren wurde daher sofort verlassen, als radioaktiv markierte, nierenaffine Verbindungen gefunden wurden, die nach einmaliger Injektion über eine ausreichend lange Zeit eine genügend hohe und relativ konstante selektive Nierenanreicherung zeigten.

McAFEE und WAGNER (34) fanden 1960 in dem ^{203}Hg -Neohydrin eine Verbindung, die diese Eigenschaften aufwies.

Die ersten Tierversuche über die Verteilung von Chlormerodrin (^{203}Hg) hatte 1956 BORGHGRAEF (4) durchgeführt und dabei herausgefunden, daß sich die Substanz besonders intensiv in den Epithelien der Nierentubuli anreicherte.

1961 empfahlen ZUM WINKEL und SCHEER (56) die Verwendung des ^{203}Hg -Salyrgans anstelle des ^{203}Hg -Neohydrins. Da das Salyrgan rascher ausgeschie-

den wird, ist bei der Verabfolgung von ^{203}Hg -Salyrgan die Strahlenbelastung für die Nieren geringer (33, 52, 53, 54).

Ebenfalls 1961 führten DESGREZ und Mitarbeiter (12) das $^{197}\text{HgCl}_2$ in die Nierendiagnostik ein. Wegen der wesentlich kürzeren physikalischen Halbwertszeit des ^{197}Hg konnte so bei den Nierenszintigraphie die Strahlenbelastung für die Nieren erheblich reduziert werden.

Inzwischen ist ebenfalls mit ^{197}Hg markiertes Neohydrin kommerziell erhältlich und wird zur szintigraphischen Nierendarstellung angewandt (61).

Klinisch ist für die Durchführung der Nierenszintigraphie die Tatsache wichtig, daß Substanzmengen verabreicht werden, die weit unter den therapeutischen bzw. toxischen Dosen liegen. So stellt nach RAYNAUD und Mitarbeitern (39) beispielsweise die Menge des zur Szintigraphie erforderlichen Neohydrins 1/10 der täglichen therapeutischen Dosis dieser Substanz dar.

Seit einigen Jahren ist ferner bekannt, daß Chlormerodrin und HgCl_2 außer ihrer spezifischen Affinität zum Nierenparenchym ebenfalls eine selektive Anreicherung in Tumorgeweben aufweisen (2, 43, 60, 61). Damit waren erste Ansätze für eine szintigraphische Darstellung bestimmter Tumoren gegeben. BLAU und BENDER (2) fanden 1962, daß ^{203}Hg -Neohydrin sich auch für den szintigraphischen Nachweis von Hirntumoren eignet. Dieses Verfahren hat eine weite Anwendung in der Neurochirurgie gefunden.

Um die Strahlenbelastung für die Nieren zu verringern, wird heute das ^{203}Hg durch das ^{197}Hg ersetzt (61).

SODEE (43) wies 1964 darauf hin, daß sich Neohydrin außer in Hirntumoren auch in anderen malignen Tumoren anreichert.

Im gleichen Jahr berichteten WOLF und FISCHER (60, 61) über den szintigraphischen Nachweis von malignen Tumoren nach Injektion von $^{197}\text{HgCl}_2$. Eine vergleichende Untersuchung beider Autoren über die szintigraphische Tumordarstellung mit $^{197}\text{HgCl}_2$ und ^{197}Hg -Neohydrin ergab die Überlegenheit des $^{197}\text{HgCl}_2$ (61).

DIETHELM und Mitarbeiter (13) wiesen 1966 auf die Möglichkeit hin, daß radioaktiv markierte Quecksilberverbindungen, vor allem $^{197}\text{HgCl}_2$, in einem sehr hohen Prozentsatz den szintigraphischen Nachweis maligner Mammatumoren erlauben.

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Zeitabhängigkeit der Organanreicherung von $^{197}\text{HgCl}_2$ und ^{197}Hg -Neohydrin nach intravenöser Injektion bei Ratten und Kaninchen zu untersuchen. Von mehreren Autoren sind die Ergebnisse analoger Experimente mit radioaktiv markiertem Neohydrin oder HgCl_2 an verschiedenen Tierarten bekannt (1, 2, 3, 22, 24, 39, 52, 53 und andere). Die entsprechenden Untersuchungen mit einer oder beiden dieser

Substanzen an Ratten oder Kaninchen sind bisher vor allem durch ADAM (1), BORGHGRAEF und PITTS (5), RAYNAUD und Mitarbeiter (39), ZUM WINKEL und SCHEER (52, 53, 56) durchgeführt worden.

Tierexperimentelle Untersuchungen über die zeitliche Abhängigkeit der Organanreicherung mit markiertem HgCl_2 bzw. Neohydrin sind von großer Bedeutung, weil sie die Grundlage für die Anwendung dieser Substanzen in der Nierenzintigraphie bilden. Untersuchungen unter Verwendung von ^{197}Hg als Indikator wurden vorher nur vereinzelt vorgenommen.

II. EXPERIMENTELLER TEIL

MATERIAL UND METHODIK

A. Substanzen

Bei den Untersuchungen wurden HgCl_2 (Sublimat) und 3-Chlor-mercuri-2-methoxy-propyl-harnstoff (Chlormerodrin) verwendet. Beide Verbindungen waren mit ^{197}Hg markiert.

Die Substanzen wurden als sterile, isotonische Lösungen vom 'Radiochemical Centre' Amersham, Buckinghamshire (England) bezogen.

Die spezifische Aktivität des $^{197}\text{HgCl}_2$ betrug am Anfang der Untersuchungen im Mittel 0,33 mC/mg Hg. Durch Verbesserung der Herstellung konnte später das $^{197}\text{HgCl}_2$ mit einer spezifischen Aktivität um 3,2 mC pro mg Hg bezogen werden.

Die spezifische Aktivität des ^{197}Hg -Chlormerodrins lag durchschnittlich bei 0,40 mC pro mg Hg.

Die ^{203}Hg -Beimengungen machten im Durchschnitt 5% aus. Mit isotonischer Kochsalzlösung wurden vom HgCl_2 und Neohydrin Stammlösungen von etwa 40 mikroC/ml und 4 mikroC/ml hergestellt.

a) Pharmakologie und Toxikologie des HgCl_2 (Sublimat).

Die pharmakologischen Eigenschaften des Sublimats beruhen auf der sehr starken Fällung von H_2S in Form von HgS . HgCl_2 geht Bindungen mit den SH-Gruppen von Eiweißkörpern ein. Es blockiert damit Fermente und bewirkt starke Eiweißfällung (14, 32). Daraus erklärt sich seine sehr intensive Desinfektionswirkung (14, 20, 32, 38).

Die toxikologischen Eigenschaften des HgCl_2 ergeben sich gleichfalls aus der Reaktion mit den SH-Gruppen von Eiweißkörpern (14, 38). HgCl_2 hat stärkste örtliche Reiz- und Ätzwirkung (14). Seine Ausscheidung erfolgt zum größten Teil über den Dickdarm, in kleineren Mengen auch über Speichel und

Nieren (14, 20, 38). So kommt es in akuten Fällen zu Verätzungen des Dickdarms mit Geschwürsbildungen, blutigen Durchfällen und Tenesmen (14, 26, 37, 38). Im Mundbereich können Speichelfluß und Quecksilberstomatitis auftreten (20, 26, 38). Als weitere Komplikation ist die 'Sublimatnephrose' gefürchtet (14, 26, 32).

b) Pharmakologie und Toxikologie des 3-Chlormercuri-2-methoxy-propylharnstoff (Chlormerodrin; Neohydrin (R)).

Pharmakologisch gehört Chlormerodrin in die Reihe der Quecksilberdiuretika. Als solches gehört es zu den stärksten Diuretika (Saluretika) (32).

Chlormerodrin enthält Quecksilber komplex gebunden (32). Da in wässriger Lösung keine Hg-Ionen abgespalten werden, kommt es nicht zur Eiweißfällung (32, 38). Die diuretische Wirkung beruht auf der Tatsache, daß in den Nierentubuli die Natriumrückresorption herabgesetzt wird, wodurch es zur vermehrten Wasserausscheidung kommt (23, 32, 44). Über den Wirkungsmechanismus im einzelnen besteht noch keine einheitliche Auffassung (23).

Die Ausscheidung des Chlormerodrins erfolgt vornehmlich über die Niere (32). Hier wird es wegen seiner Bindung an die Plasmaeiweißkörper weniger filtriert als tubulär sezerniert, und zwar in Form von Cystein- und Acetylcystein-komplexen (44, 32). Ein kleinerer Teil wird auch über Galle und Faeces eliminiert (32). Nach 6 Stunden sind circa 50%, nach 24 Stunden 60-80% ausgeschieden (32).

Toxikologisch ist vor allem das Herzkammerflimmern von Bedeutung, das besonders nach intravenöser Zufuhr auftreten kann (31, 32). Weiterhin kann es zu Nierenschädigungen im Sinne des nephrotischen Syndroms kommen (9, 44).

c) Kernphysikalische Eigenschaften des ^{197}Hg und ^{203}Hg .

Das radioaktive Quecksilberisotop ^{197}Hg sendet Röntgen- und Gamma-Strahlen aus. Seine Halbwertszeit beträgt 65 Stunden (18, 41).

'Die radioaktive Umwandlung des ^{197}Hg erfolgt durch Elektroneneinfang' (18) Siehe Zerfallsschema des ^{197}Hg nach S.6 'erfolgen 98,3% der Zerfälle durch einen 420-keV-Übergang, 1,7% durch einen 230-keV-Übergang' (18).

Das radioaktive ^{203}Hg war in den verwendeten Chargen in einem Prozentsatz von etwa 5% als 'Verunreinigung' enthalten. Es sendet Beta- und Gamma-Strahlen aus und hat eine Halbwertszeit von 47,9 Tagen (41).

B. Meßgeräte und Meßtechnik

Die Messungen der Radioaktivität wurden mit Hilfe eines 'Siemens-Strahlungs-

meßgerätes' vorgenommen, an welches ein 'Bohrlochszintillationszähler (FH 421 S)' angeschlossen war. Die Messungen erfolgten unter gleichen geometrischen Bedingungen im Bohrlochkristall. Bei Proben mit Einfüllhöhen über 1 cm wurde entsprechend der niedrigen Zählausbeute beim Ansteigen der Einfüllhöhe eine sogenannte 'Höhenkorrektur' anhand einer vorliegenden Eich-tabelle vorgenommen. Die Registrierung des Meßergebnisses erfolgte mit Hilfe eines Scalers in Form von Impulsen pro Zeiteinheit (Imp./t). Bei den verwendeten ^{197}Hg -Substanzen entsprachen etwa 110 000 Imp./min. 0,1 mikroC.

Von jedem Meßwert wurde der Nulleffekt (Nullrate) des Meßgerätes abgezogen.

Das Meßgerät war mit einem Impulshöhenanalysator ausgestattet; diese Einheit erlaubte, die gemessene Gamma-Strahlung nach ihrer Energie zu unterscheiden und bestimmte Energiebereiche bei der Messung auszublenden.

Die verwendeten Substanzen enthielten (siehe Seite 4-5) ein Gemisch von ^{197}Hg und ^{203}Hg , deren Gamma-Energien sich wesentlich unterscheiden (siehe Seite 5). Aufgrund der unterschiedlichen physikalischen Halbwertszeit der beiden Hg-Isotope ($t_{1/2}(\text{197-Hg}) = 65 \text{ h}$; $t_{1/2}(\text{203-Hg}) = 47,9 \text{ d}$) steigt in einem gegebenen Gemisch im Laufe der Zeit der relative Anteil an ^{203}Hg zunehmend an. Da bei den Versuchen aber nur das ^{197}Hg als Indikatorisotop diente, erfolgte die Messung der Radioaktivität im Energiebereich des ^{197}Hg , wodurch der ^{203}Hg -Anteil eliminiert werden konnte.

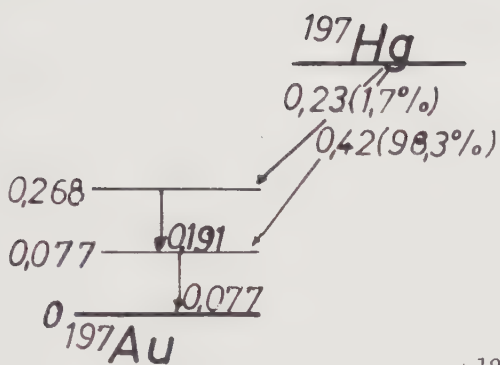
Ein wesentlicher Punkt bei der Messung radioaktiver Substanz ist die Tatsache, daß der radioaktive Zerfall statistischen Schwankungen unterliegt. Das relative Ausmaß dieser Schwankungen hängt von der Zerfallsrate selbst ab. Ein übliches Maß für diese Schwankung ist die sogenannte Standardabweichung. Sie ist dadurch charakterisiert, daß bei einer sehr großen Anzahl von Messungen 68% aller Meßwerte innerhalb eines Bereiches um den Mittelwert liegen, der gleich dieser Standardabweichung ist. Da die Häufigkeitsverteilung der Meßwerte beim radioaktiven Zerfall einer 'Poisson-Verteilung' folgt, ergibt sich für die Standardabweichung der Wert (41,49):

- a) für hohe Impulszahlen, bei denen die Nettomeßwerte wesentlich größer als der Nulleffekt sind, so daß dieser vernachlässigt werden kann, ist

$$S = \sqrt{n};$$

(S = Standardabweichung; n = insgesamt registrierte Impulszahl;
NE = Nulleffekt)

- b) bei niedrigen Impulszahlen, bei denen die Nettomeßwerte nur wenig größer, gleich groß oder kleiner als der Nulleffekt sind,



Zerfallsschema des ^{197}Hg

muß der Nulleffekt berücksichtigt werden:

$$S = \sqrt{n^2 + NE^2};$$

hierbei gilt selbstverständlich die Voraussetzung, daß die Messung von n und NE in der gleichen Zeitspanne erfolgt ist.

Der Nulleffekt lag zwischen 400 und 500 Imp./min.

Die obigen Formeln machen deutlich, daß mit steigender Impulszahl (n) die Meßstreuung abnimmt, und damit also die Meßgenauigkeit wächst.

Als Grenzwert für die Verwendung der beiden Formeln wurde eine Netto-Impulszahl von 3000 angenommen. Bei einem Nulleffekt von 500 Impulsen pro Minute beträgt dann die Differenz der Standardabweichungen nach beiden Formeln etwa 1%. Oberhalb dieser Grenze von 3000 Imp./min. wurde die Standardabweichung nach der ersten Formel ($S = \sqrt{n}$) berechnet.

Es ist für eine Standardabweichung ohne Bedeutung, ob eine bestimmte Impulszahl bei vorliegender hoher Aktivität in kurzer Zeit erreicht wird oder bei geringer Aktivität erst nach längerer Meßzeit. Ausschlaggebend allein ist die Höhe der gemessenen Impulszahl.

Für die bezüglich der Fragestellung wichtigsten Organe, Niere und Leber, war eine Meßzeit von 1-4 Minuten ausreichend. Bei keinem dieser Organe wurde ein Grenzwert von 3000 Nettoimpulsen pro Minute unterschritten.

Die Meßgenauigkeit bei den Blutaktivitäten wird für das Sublimat bei Kaninchen und Ratten mit etwa den 24-Std.-Intervallmessungen und für das Neo-hydrin mit den 12-Std.-Intervallmessungen unsicher.

Bei den übrigen Organen lagen die gemessenen Impulszahlen teils über teils unter 3000 Nettoimpulsen pro Minute.

Im folgenden Abschnitt sind für die bezüglich der Hg-Verteilung wichtigsten Organe, Niere und Leber, einige Standardabweichungen berechnet. Die einzusetzenden Werte enthalten entsprechend einer Meßzeit von 4 Minuten eine Nullrate von 2000 Impulsen.

1) Kaninchen

a) Impulszahlen bei den Leberproben:

niedrigster Meßwert = 18 000 Imp. (6-Tg. -Wert; Neohydrin)

$$S = \sqrt{18\,000} = 134 \text{ Imp. (0,7\%);}$$

die meisten Meßwerte lagen zwischen 32 000 und 142 000 Imp.

$$S = \sqrt{32\,000} = 179 \text{ Imp. (0,6\%);}$$

$$S = \sqrt{142\,000} = 377 \text{ Imp. (0,3\%);}$$

b) Impulszahlen bei den Nierenproben;

niedrigster Meßwert = 26 000 Imp. ; (24-Std. - Wert; Neohydrin)

$$S = \sqrt{26\,000} = 161 \text{ Imp. } (0,6\%);$$

die meisten Nierenwerte lagen zwischen

102 000 und 202 000 Impulsen.

$$S = \sqrt{102\,000} = 319 \text{ Imp. } (0,3\%);$$

$$S = \sqrt{202\,000} = 450 \text{ Imp. } (0,2\%);$$

2) Ratten

a) Impulszahlen bei den Leberproben:

niedrigster Meßwert = 15 200 Imp. ; (6-Tg. - Wert; Neohydrin)

$$S = \sqrt{15\,200} = 123 \text{ Imp. } (0,8\%);$$

die meisten Meßwerte lagen zwischen 42 000 und 102 000 Impulsen.

$$S = \sqrt{42\,000} = 205 \text{ Imp. } (0,5\%);$$

$$S = \sqrt{102\,000} = 319 \text{ Imp. } (0,3\%);$$

b) Impulszahlen bei den Nierenproben:

niedrigster Meßwert = 42 000 Imp. ; (6-Tg. - Wert; Neohydrin)

$$S = \sqrt{42\,000} = 205 \text{ Imp. } (0,5\%);$$

die meisten Meßwerte lagen zwischen 42 000 und 182 000 Impulsen.

$$S = \sqrt{42\,000} = 205 \text{ Imp. } (0,5\%);$$

$$S = \sqrt{182\,000} = 427 \text{ Imp. } (0,2\%);$$

C. Durchführung der Versuche

Die Versuche wurden an 40 Kaninchen und 40 Ratten durchgeführt.

Versuchsanordnung bei Kaninchen

Bei den Kaninchen handelte es sich um Tiere verschiedener Rassen und beiderlei Geschlechts. Das Durchschnittsgewicht lag bei 2,6 kg.

Die Injektion der Substanzen erfolgte in die Ohrvenen. Vor Beginn eines jeden Versuches wurde der ^{197}Hg -Aktivitätsgehalt der Stammlösungen (siehe Seite 4) bestimmt. Danach wurde diejenige Menge an Substanz in ml errechnet, deren Radioaktivität etwa 40 mikroC entsprach. Die entsprechende Menge an Stammlösung wurde mit Hilfe von Vollpipetten in eine Plastikspritze überpipettiert.

Um nun die 'effektiv injizierte Aktivität' zu erhalten, mußte die in Injektions-

spritze und Einfüllpipette verbliebene Aktivitätsmenge berücksichtigt werden. Diese wurde ermittelt, indem die in Spritze und Pipette verbliebene Substanz mit 50 ml aqua destillata ausgespült wurde. Der Korrekturwert ergab sich dann aus der Aktivität pro ml der Spülflüssigkeit multipliziert mit 50.

Die so ermittelte 'effektiv injizierte Aktivität' war bei allen Berechnungen als 100% der zugeführten Aktivität gesetzt. Sie betrug im Durchschnitt 33,7 mikroC. -

Die Tiere wurden in verschiedenen Zeitintervallen post injectionem getötet, und zwar nach:

5 Min., 30 Min., 2 Std., 12 Std., 24 Std., 48 Std., 96 Std., 144 Std. .

Die Versuche für die 2-Std. - und 24-Std. -Werte wurden an je 4, für die anderen Zeitpunkte an je 2 Kaninchen durchgeführt. Die Tiere wurden durch eine intravenöse Injektion von 2 - 2,4 ml Evipan-Na(R) betäubt. Hierbei verblieb die Herzfunktion soweit intakt, daß nach schneller Thoraxeröffnung größere Blutmengen durch Herzpunktion entnommen werden konnten. Es war wichtig, die Tiere möglichst weitgehend ausbluten zu lassen, um so die Organeigenwerte zu erhalten. Im Durchschnitt wurden auf diese Weise 87 ml Blut aufgefangen, was etwa 66% der Gesamtblutmenge entspricht (11).

Den Tieren wurden folgende Organe entnommen:

Herz, Lunge, beide Nieren, beide Nebennieren, Milz, Leber (die Aktivität der gefüllten Gallenblase wurde gesondert bestimmt), Teile des Magens, Gehirn, Knochenmarkproben aus dem Femur; als Probe der Skelettmuskulatur wurde der m. quadriceps entnommen. Der Urin konnte nicht regelmäßig und vollständig aufgefangen und auf seinen Aktivitätsgehalt untersucht werden.

Die freipräparierten Organe wurden mit Hilfe einer Präzisionswaage feucht gewogen.

Bei der Bestimmung ihres Aktivitätsgehaltes wurde wie folgt vorgegangen: Nebennieren und Milz wurden in tot gemessen. Von den übrigen Organen wurden je zwei Proben entnommen. Von diesen wurde ein Meßmittelwert berechnet, von dem dann die Umrechnung auf die verschiedenen Organaktivitäten erfolgte (siehe Abschnitt II, D: Statistische Auswertung der Meßergebnisse).

Bei der Bestimmung der Radioaktivität der Nieren wurde folgendermaßen vorgegangen: von jeder Niere wurde eine Querhälfte homogenisiert. Das Homogenat enthielt somit Nierenrinde und -mark in ihrem physiologischen Mengenverhältnis. Von der Aktivität dieses Homogenats wurde dann auf die Radioaktivität der gesamten Niere umgerechnet. Von den zweiten Hälften der Nieren wurden makroskopisch eine Rinden- und eine Markprobe entnommen und auf ihren Aktivitätsgehalt untersucht. Einige ccm des bei der Herzpunktion

gewonnenen Blutes wurden mit 'Wintrobe-Blutstabilisator' (R)⁺ versetzt. Nach der Bestimmung des Hämatokrits (30 Min. bei 3000 Umdrehungen/Min.) wurde die Radioaktivität in Plasma und Erythrocyten getrennt ermittelt. Die Umrechnung aller Blutmeßwerte erfolgte dann zunächst auf die Einheit Impulszahl/Min./ml (spezifische Aktivität). Aus dem Hämatokritwert, den spezifischen Erythrocyten- und Plasmaaktivitäten und der aufgefangenen Blutmenge ließ sich sodann die gesamte, direkt bestimmbare Blutaktivität approximiert berechnen.

Versuchsanordnung bei Ratten

Die entsprechenden Untersuchungen wurden an 40 Albinoratten verschiedener Stämme und beiderlei Geschlechts durchgeführt. Das Durchschnittsgewicht der Tiere betrug 207 g.

Die Substanzen wurden in die Schwanzvenen injiziert. Die Radioaktivität der so applizierten Substanz betrug im Mittel 3,5 mikroC. Die jeweils zuzuführende Menge an HgCl₂ oder Neohydrin wurde ganz analog dem Vorgehen bei den Kaninchenversuchen ermittelt (siehe Seite 8).

Mit Hilfe von Vollpipetten wurden die entsprechenden Substanzmengen in Plastikspritzen überpipettiert. Die 'effektiv injizierte Aktivität' ergab sich bei den Rattenversuchen, wenn man von der mit der Pipette aufgezogenen Aktivitätsmenge zwei Korrekturwerte abzog: die in Spritze und Pipette verbliebene Aktivitätsmenge (ihre Ermittlung siehe Seite 9) und die im Schwanz der Tiere gemessene Aktivität.

Die so ermittelte 'effektiv injizierte Aktivität' war bei allen Berechnungen als 100% der zugeführten Aktivität gesetzt. Sie lag im Mittel bei 3 mikroC.

Die Ratten wurden nach den gleichen Zeitintervallen post injectionem getötet wie die Kaninchen, nämlich nach: 5 Min., 30 Min., 2 Std., 12 Std., 24 Std., 48 Std., 96 Std., 144 Std. .

Wie bei den Kaninchen wurden die Versuche für die 2-Std.- und 24-Std.-Intervalle an je 4, für die anderen Zeiträume an je 2 Tieren durchgeführt. Die Ratten wurden durch Äther betäubt. Die Herzfunktion blieb dabei soweit erhalten, daß nach schneller Thoraxeröffnung größere Blutmengen nach Anschneiden der Herzventrikel aufgefangen werden konnten. Es war wie bei den Kaninchenversuchen von großer Bedeutung, die Tiere möglichst weitgehend

+ Kal. oxalic.	0,8
Ammon. oxalic.	1,2
Aq. dest.	ad 100,0

ausbluten zu lassen, um so möglichsreine Organeigenwerte zu erhalten. Im Mittel konnten 5,8 ccm Blut aufgefangen werden, was etwa 47 - 48% der Gesamtblutmenge entspricht (11).

Den Ratten wurden folgende Organe entnommen:

Herz, Lunge, beide Nieren, beide Nebennieren, Milz, Leber, Gehirn, als Probe der Skelettmuskulatur der m. quadriceps. Der Urin konnte nicht regelmäßig und vollständig aufgefangen und auf seinen Aktivitätsgehalt untersucht werden.

Die Entnahme und Messung der Organproben wurde bei den Ratten auf die gleiche Weise vorgenommen wie bei den Kaninchen (siehe Seite 9). Eine Ausnahme bildete nur die Untersuchung der Nieren. Bei den Ratten konnten makroskopisch keine Rinden- und Markproben gewonnen werden, da die Organe zu klein sind. Es wurde daher jeweils nur die Aktivität des Homogenats der ganzen Niere ermittelt.

Die Messung und Auswertung der Rattenblutproben erfolgte in analoger Weise wie bei den Kaninchenversuchen (siehe Seite 9).

D. Statistische Auswertung der Meßergebnisse

Die ermittelten Meßwerte der Organproben wurden zunächst auf die spezifischen Organaktivitäten (Aktivität/Min./g (ml)) umgerechnet. Aus Organgewicht und spezifischer Aktivität ergab sich die Gesamtorganaktivität. Durch Korrektur des physikalischen Zerfalls von ^{197}Hg erhielt man die spezifische und Gesamtorganaktivität zum Zeitpunkt des Tötens der Tiere.

Diese Werte geben für die verschiedenen Zeiträume post injectionem den wahren Aktivitätsgehalt der einzelnen Organe wieder. Sie hängen von zwei Faktoren ab, einerseits vom Anreicherungs- bzw. Verteilungsvorgang und zum anderen vom Aktivitätsabfall des Radionuklids aufgrund seiner physikalischen Halbwertszeit. Korrigiert man den physikalischen Zerfall des ^{197}Hg zurück bis zum Zeitpunkt der Injektion der Substanzen, so erhält man Werte, die im folgenden als "spezifische und Gesamtorganaktivitäten (Injektion)" bezeichnet werden sollen. Diese Werte erlauben eine Aussage über den Verteilungsvorgang.

Vorwiegend die "spezifischen und Gesamtorganaktivitäten (Injektion)" sind in der Auswertung von engerem Interesse.

Alle Organmeßwerte werden in den weiteren Auswertungen als Relativwerte, d.h. als Prozent der effektiv injizierten Aktivität angegeben.

Die Tabellen 1-4 geben die Organaktivitäten zu den Zeitpunkten des Tötens wieder, die Tabellen 5-8 die "Organaktivitäten (Injektion)". Es sind sowohl

die spezifischen wie die Gesamtorganaktivitäten angegeben.

Die Abbildungen 1-4 zeigen die Organverteilung von HgCl_2 und Neohydrin zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. Die Abbildungen 5-12 geben den Anreicherungs- bzw. Verteilungsablauf für HgCl_2 und Neohydrin wieder.

Dieser Vorgang wurde für Kaninchen und Ratten anhand der "spezifischen Aktivitäten (Injektion)" (siehe Seite 11) für Niere, Leber, Plasma und Erythrocyten dargestellt.

Die Abszisse (Zeit) ist logarithmisch eingeteilt. Auf der Ordinate sind die "spezifischen Aktivitäten (Injektion)" in % der effektiv injizierten Aktivität aufgetragen.

Für die einzelnen Untersuchungszeiträume wurden sowohl die Mittel- wie auch die Einzelwerte eingezeichnet.

Tabelle 1: Verteilung von HgCl₂ bei Kaninchen.

Organaktivitäten zum Zeitpunkt des Tötens. (Mittelwerte in % der eff. inj. Aktivität).

Zeit post injectionem		5	30	2	12	24	48	96	144
		min.	min.	h	h	h	h	h	h
Zahl der Tiere		2	2	4	2	4	2	2	2
Gehirn	spez. Akt.	0,01				<0,01			
	Ges. akt.	0,06	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01
Muskel	spez. Akt.	0,02	0,01	0,01	0,01		<0,01		
	Ges. akt.	0,08	0,04	0,02	0,02	0,01		<0,01	
Herz	spez. Akt.	0,48	0,22	0,08	0,09	0,05	0,02	0,01	<0,01
	Ges. akt.	0,07	0,05	0,04	0,05	0,03	0,01	0,01	0,01
Neben- nieren	spez. Akt.	0,02	0,03	0,01	0,01	0,01		<0,01	
	Ges. akt.	0,14	0,09	0,08	0,09	0,04	0,03	0,02	0,01
Knochenmark	spez. Akt.	0,14	0,09	0,07	0,07	0,03	0,02	0,01	<0,01
	Ges. akt.	1,34	0,85	0,68	0,76	0,29	0,28	0,09	<0,01
Magen	spez. Akt.		0,04	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	<0,01
	Ges. akt.	0,14	0,17	0,14	0,15	0,06	0,06	0,04	0,01
Milz	spez. Akt.	0,19	0,24	0,18	0,17	0,07	0,10	0,04	0,01
	Ges. akt.	0,03	0,16	0,14	0,04	0,05	0,03	0,01	0,01
Gallen- Milz	spez. Akt.	0,10	0,06	0,06	0,02	0,01		<0,01	
	Ges. akt.								

Tabelle 3: Verteilung von HgCl₂ bei Ratten.

Organaktivitäten zum Zeitpunkt des Tötens. (Mittelwerte in % der eff. inj. Aktivität)

Zeit post injectionem		5	30	2	12	24	48	96	144
		min.	min.	h	h	h	h	h	h
Zahl der Tiere		2	2	4	2	4	2	2	2
Gehirn	spez. Akt.	0,07	0,09	0,04	0,03	0,03	0,02	0,03	0,01
	Ges. akt.	0,11	0,15	0,06	0,05	0,04	0,04	0,04	0,02
Muskel	spez. Akt.	0,18	0,22	0,14	0,13	0,08	0,06	0,03	0,01
	spez. Akt.	0,75	0,79	0,43	0,29	0,18	0,12	0,06	0,02
Herz	Ges. akt.	0,62	0,45	0,28	0,16	0,13	0,08	0,04	0,01
	spez. Akt.	1,39	1,39	0,82	0,41	0,37	0,23	0,15	0,06
Neben- nieren	Ges. akt.	0,08	0,08	0,03	0,03	0,03	0,02	0,01	0,01
	spez. Akt.	1,48	1,78	0,95	0,94	0,44	0,20	0,15	0,04
Lunge	Ges. akt.	1,83	1,62	1,23	1,64	0,59	0,31	0,28	0,05
Magen	spez. Akt.	0,37	0,46	0,37	0,46	0,25	0,13	0,08	0,02
	spez. Akt.	0,78	1,35	1,41	1,78	0,68	0,38	0,19	0,06
Milz	Ges. akt.	0,64	1,49	1,76	1,68	0,67	0,50	0,21	0,08
	spez. Akt.	1,09	2,18	2,27	1,88	1,04	0,79	0,64	0,11
Leber	Ges. akt.	0,99	25,43	16,76	14,12	8,94	8,42	4,76	0,98
Niere	spez. Akt.	5,28	14,06	15,08	22,46	18,08	12,09	11,84	5,09
	Ges. akt.	8,18	21,10	20,44	24,43	24,71	19,48	13,76	7,07
Erythrozyten	spez. Akt.	0,64	0,93	0,65	0,46	0,11	0,04	0,03	0,02
	spez. Akt.	4,01	3,47	1,73	0,53	0,21	0,09	0,04	0,02

Tabelle 4: Verteilung von Neohydrin bei Ratten.

Organaktivitäten zum Zeitpunkt des Tötens. (Mittelwerte in % der eff. inj. Aktivität)

Zeit post injectionem		5	30	2	12	24	48	96	144
		min.	min.	h	h	h	h	h	h
Zahl der Tiere		2	2	4	2	4	2	2	2
Gehirn	spez. Akt.	0,11	0,04	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	<0,01
	Ges. akt.	0,17	0,06	0,03	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01
Muskel	spez. Akt.	0,02	0,07	0,04	0,02	0,02	0,01	0,01	<0,01
	spez. Akt.	1,01	0,29	0,13	0,04	0,05	0,01	0,01	0,01
Herz	Ges. akt.	0,63	0,14	0,06	0,02	0,03	0,01	0,01	<0,01
	spez. Akt.	1,27	0,22	0,24	0,09	0,10	—	<0,01	—
Neben- nieren	Ges. akt.	0,05	0,02	0,01	0,01	0,01	—	<0,01	—
	spez. Akt.	1,36	0,43	0,29	0,06	0,07	0,05	0,03	0,01
Lunge	Ges. akt.	1,65	0,73	0,42	0,07	0,06	0,05	0,04	0,01
	spez. Akt.	0,39	0,16	0,09	0,05	0,05	0,03	0,02	0,01
Magen	spez. Akt.	0,57	0,46	0,32	0,05	0,07	0,03	0,02	0,01
Milz	Ges. akt.	0,60	0,49	0,27	0,08	0,07	0,04	0,02	0,01
	spez. Akt.	0,77	0,87	0,47	0,15	0,28	0,15	0,07	0,02
Leber	Ges. akt.	6,53	5,89	3,35	1,13	1,88	0,91	0,57	0,15
	spez. Akt.	9,44	59,59	62,10	39,87	39,52	22,03	12,44	6,60
Niere	Ges. akt.	11,86	70,53	76,24	48,03	45,01	25,46	12,72	8,45
	spez. Akt.								

Erythrozyten	spez. Akt.	1,63	1,29	0,18	0,06	0,04	0,01	< 0,01	0,01
Plasma	spez. Akt.	4,72	0,38	0,25	0,06	0,07	0,02	< 0,01	0,01
Gesamtblutaktivität		41,01	8,04	2,09	0,50	0,66	0,13	0,04	0,05

Tabelle 5: Verteilung von HgCl_2 bei Kaninchen. "Organaktivitäten (Injektion)". (Mittelwerte in % der eff. inj. Aktivität)

Zeit post injectionem	5	30	2	12	24	48	96	144
	min.	min.	h	h	h	h	h	h
Zahl der Tiere	2	2	4	2	4	2	2	2
	0,01	$\leq 0,01$						
Gehirn	spez. Akt. Ges. akt.	0,06	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,03
Muskel	spez. Akt.	0,02	0,01	0,01	0,01	$\leq 0,01$		
Herz	spez. Akt. Ges. akt.	0,08 0,48	0,04 0,22	0,02 0,08	0,02 0,11	0,01 0,06	0,01 0,02	0,01 0,03
Neben- nieren	spez. Akt. Ges. akt.	0,07 0,02	0,05 0,03	0,04 0,01	0,06 0,01	0,04 0,02	0,02 0,01	0,02 0,01
Knochen- mark	spez. Akt.	0,14	0,09	0,08	0,10	0,05	0,05	0,06
Lunge	spez. Akt. Ges. akt.	0,14 1,34	0,10 0,86	0,07 0,68	0,08 0,82	0,04 0,37	0,03 0,26	0,04 0,16
Magen	spez. Akt.		0,04	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02

Milz	Ges. akt.	0,19	0,24	0,18	0,22	0,09	0,17	0,10	0,06
Gallen- blase	spez. Akt.	0,03	0,16	0,14	0,05	0,07	0,05	0,03	0,03
	Ges. akt.	0,02	0,07	0,04	0,11	0,11	0,03	0,04	0,02
Leber	spez. Akt.	0,11	0,11	0,11	0,21	0,14	0,11	0,10	0,18
	Ges. akt.	9,59	9,14	9,03	12,02	11,11	9,15	10,28	8,24
Niere	spez. Akt.	1,06	1,34	2,03	3,52	3,65	3,65	1,59	1,99
	Ges. akt.	16,89	22,92	29,55	39,20	47,07	50,56	25,24	23,87
Erythrozyten	spez. Akt.	0,10	0,05	0,08	0,06	0,04	0,01	0,01	< 0,01
Plasma	spez. Akt.	0,34	0,12	0,05	0,02	0,01	0,01	—	< 0,01
Gesamtbluraktivität		36,86	15,66	8,61	3,51	2,35	1,05	0,88	0,47

Tabelle 6: Verteilung von Neohydrin bei Kaninchen.

"Organaktivitäten (Injektion)". (Mittelwerte in % der eff. inj. Aktivität)											
Zeit post injectionem	5	30	2	12	24	48	96	144			
	min.	min.	h	h	h	h	h	h			
Zahl der Tiere	2	2	4	2	4	2	2	2			
Gehirn	spez. Akt.	0,01	—			< 0,01					
	Ges. akt.	0,04	0,02	0,01	0,01	< 0,01			0,01	0,01	0,01
Muskel	spez. Akt.	0,02	0,01	—			< 0,01				
	spez. Akt.	0,06	0,03	0,01	—			< 0,01			
Herz	Ges. akt.	0,33	0,15	0,04	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

Nebennieren	spez. Akt.	0,06	0,05	0,03	—	<0,01	—
	Ges. akt.	0,01	0,01	0,01	—	<0,01	—
Knochen- mark	spez. Akt.	0,07	0,02	0,02	0,01	<0,01	0,01
	Ges. akt.	0,10	0,04	0,01	0,01	—	—
Lunge	spez. Akt.	0,10	0,04	0,01	0,01	—	—
	Ges. akt.	0,93	0,41	0,13	0,05	0,04	0,02
Magen	spez. Akt.	0,04	0,02	0,01	0,01	—	—
	Ges. akt.	0,09	0,05	0,04	0,01	0,01	0,01
Milz	spez. Akt.	0,10	0,06	0,06	0,02	0,01	0,01
	Ges. akt.	0,06	0,10	0,09	0,04	0,03	0,02
Gallen- blase	spez. Akt.	0,02	0,10	0,09	0,05	0,03	0,03
	Ges. akt.	0,13	0,09	0,06	0,04	0,02	0,02
Leber	spez. Akt.	9,42	6,01	4,60	2,67	1,71	1,89
	Ges. akt.	1,36	3,27	4,41	1,23	0,56	0,86
Niere	spez. Akt.	18,34	47,39	63,33	16,19	8,78	10,49
	Ges. akt.	0,06	0,04	0,02	0,02	0,01	—
Erythrozyten	spez. Akt.	0,23	0,08	0,03	—	—	—
	Ges. akt.	22,42	7,98	2,85	1,62	0,45	0,15
Plasma	spez. Akt.	—	—	—	—	—	—
	Ges. akt.	—	—	—	—	—	—
Gesamtblutaktivität	spez. Akt.	—	—	—	—	—	—
	Ges. akt.	—	—	—	—	—	—

Tabelle 7: Verteilung von HgCl_2 bei Ratten.

"Organaktivitäten (Injektion)". (Mittelwerte in % der eff. inj. Aktivität)

Zeit post injectionem		5	30	2	12	24	48	96	144
		min.	min.	h	h	h	h	h	h
Zahl der Tiere		2	2	4	2	4	2	2	2
Gehirn	spez. Akt.	0,07	0,09	0,04	0,04	0,04	0,04	0,08	0,06
	Ges. akt.	0,11	0,15	0,06	0,05	0,05	0,06	0,12	0,10
Muskel	spez. Akt.	0,18	0,22	0,16	0,15	0,09	0,09	0,10	0,05
	Ges. akt.	0,25	0,29	0,18	0,16	0,11	0,11	0,11	0,07
Herz	spez. Akt.	0,75	0,79	0,46	0,33	0,23	0,02	0,16	0,09
	Ges. akt.	0,62	0,51	0,29	0,18	0,11	0,14	0,11	0,07
Neben- nieren	spez. Akt.	1,39	1,40	0,83	0,56	0,49	0,39	0,43	0,26
	Ges. akt.	0,08	0,08	0,03	0,03	0,04	0,04	0,03	0,02
Lunge	spez. Akt.	1,42	1,79	0,97	1,07	0,57	0,33	0,41	0,18
	Ges. akt.	1,83	2,63	1,26	1,86	0,76	0,51	0,78	0,25
Magen	spez. Akt.	0,37	0,46	0,38	0,53	0,33	0,21	0,21	0,08
	Ges. akt.	0,78	1,36	1,45	2,02	0,89	0,63	0,54	0,27
Milz	spez. Akt.	0,64	1,50	1,80	1,76	0,83	0,83	0,58	0,35
	Ges. akt.	1,09	2,19	2,32	2,13	1,35	1,31	1,78	0,51
Leber	spez. Akt.	9,99	25,56	17,12	16,04	11,51	14,41	13,30	4,57
	Ges. akt.	5,28	14,13	15,40	30,90	23,39	20,21	33,08	23,78
Niere	spez. Akt.	8,18	21,20	20,88	33,63	31,96	32,60	38,42	32,95
	Ges. akt.								

Erythrozyten	spez. Akt.	0,64	0,93	0,67	0,52	0,14	0,07	0,08	0,08
Plasma	spez. Akt.	4,01	3,49	1,75	0,60	0,27	0,14	0,11	0,08
Gesamtblutaktivität		29,99	27,38	15,75	5,10	2,00	1,40	1,20	0,90

Tabelle 8: Verteilung von Neohydrin bei Ratten.
"Organaktivitäten (Injektion)". (Mittelwerte in % der eff. inj. Aktivität)

Zeit post injectionem		5	30	2	12	24	48	96	144
		min.	min.	h	h	h	h	h	h
Zahl der Tiere		2	2	4	2	4	2	2	2
Gehirn	spez. Akt.	0,11	0,04	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02
	Ges. akt.	0,17	0,06	0,03	0,03	0,05	0,03	0,03	0,03
Muskel	spez. Akt.	0,02	0,07	0,04	0,02	0,03	0,02	0,02	0,01
	spez. Akt.	1,01	0,29	0,13	0,04	0,06	0,02	0,03	0,03
Herz	Ges. akt.	0,63	0,15	0,07	0,02	0,04	0,01	0,01	0,02
	spez. Akt.	1,27	0,22	0,24	0,09	0,13	0,06	0,13	0,08
Neben- nieren	Ges. akt.	0,05	0,03	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
	spez. Akt.	1,36	0,48	0,30	0,07	0,09	0,08	0,10	0,04
Lunge	Ges. akt.	1,65	0,73	0,43	0,07	0,08	0,09	0,11	0,04
	spez. Akt.	0,39	0,16	0,09	0,06	0,06	0,05	0,06	0,05
Magen	spez. Akt.	0,57	0,46	0,32	0,06	0,09	0,06	0,06	0,04
	Ges. akt.	0,60	0,49	0,28	0,08	0,08	0,06	0,05	0,04
Milz	spez. Akt.	0,77	0,88	0,48	0,16	0,36	0,25	0,20	0,11
	Ges. akt.	6,53	5,92	3,43	1,29	2,43	1,53	1,53	0,71

Niere	spez. Akt.	9,44	59,89	63,43	45,30	51,13	36,84	34,75	30,84
	Ges. akt.	11,86	70,88	77,88	54,58	58,23	42,58	35,52	39,54
Erythrozyten	spez. Akt.	1,63	1,30	0,18	0,07	0,05	0,05	0,01	0,04
Plasma	spez. Akt.	4,72	0,39	0,33	0,07	0,09	0,03	0,01	0,04
Gesamtblutaktivität		41,01	8,75	2,69	0,67	0,87	0,22	0,11	0,39

Die biologische Streuung der durchgeführten Untersuchungen wird in den Tabellen 9-12 veranschaulicht. Die beiden wichtigsten Organe bei der Verteilung von HgCl_2 und Neohydrin sind Niere und Leber. Daher wurde nur für diese die biologische Streuung ermittelt. Als Maß der Streuung wurde die Standardabweichung der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) gewählt (30).

Beispiel: Kaninchen
Berechnung der Streuung der "spezifischen Nierenaktivitäten (Injektion)".
Die Tiere wurden 2 Std. nach der i. v. Injektion von Neohydrin (^{197}Hg) getötet.
 x = "spezifische Nierenaktivität (Injektion)"
in % der effektiv injizierten Aktivität.

x_1	2,876
x_2	5,265
x_3	4,804
x_4	4,707

$$\sum x_i = 17,652; n = 4;$$

$$\text{Durchschnittswert: } \bar{x} = \frac{1}{n} \sum x_i = 4,413;$$

$$(\sum x_i)^2 = 311,593;$$

$$\sum x_i^2 = 81,226;$$

$$\frac{(\sum x_i)^2}{n} = 77,898;$$

Summe der Abweichungsquadrate:

$$S_{xx} = \sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n} = 3,328;$$

$$\text{Varianz } s^2 = \frac{S_{xx}}{n-1} = 1,109;$$

$$\text{Standardabweichung } s = + \sqrt{s^2} = 1,053;$$

Standardabweichung des Mittelwertes:

$$\frac{s_{\bar{x}}}{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = 0,526;$$

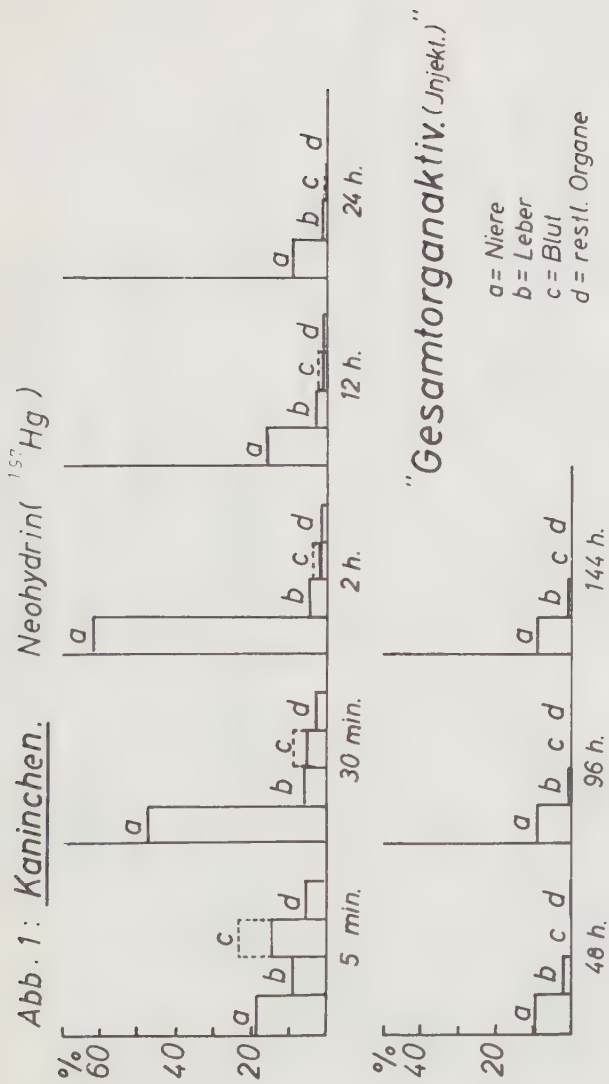


Abb. 1: Organanreicherung von Neohydrin (^{157}Hg) beim Kaninchen in Abhängigkeit von der Zeit.

Die einzelnen Organanteile (%) sind in Säulenform dargestellt.

Zu Säule c)

Der untere ausgezogene Teil der Säule gibt den Aktivitätsmittelwert der aufgenommenen Blutmenge wieder, der also direkt bestimmt werden konnte (ca. 66%). Der obere gestrichelte Anteil der Säule soll die Aktivität der geschätzten restlichen, im Körper verbliebenen Blutmenge darstellen (ca. 33%).

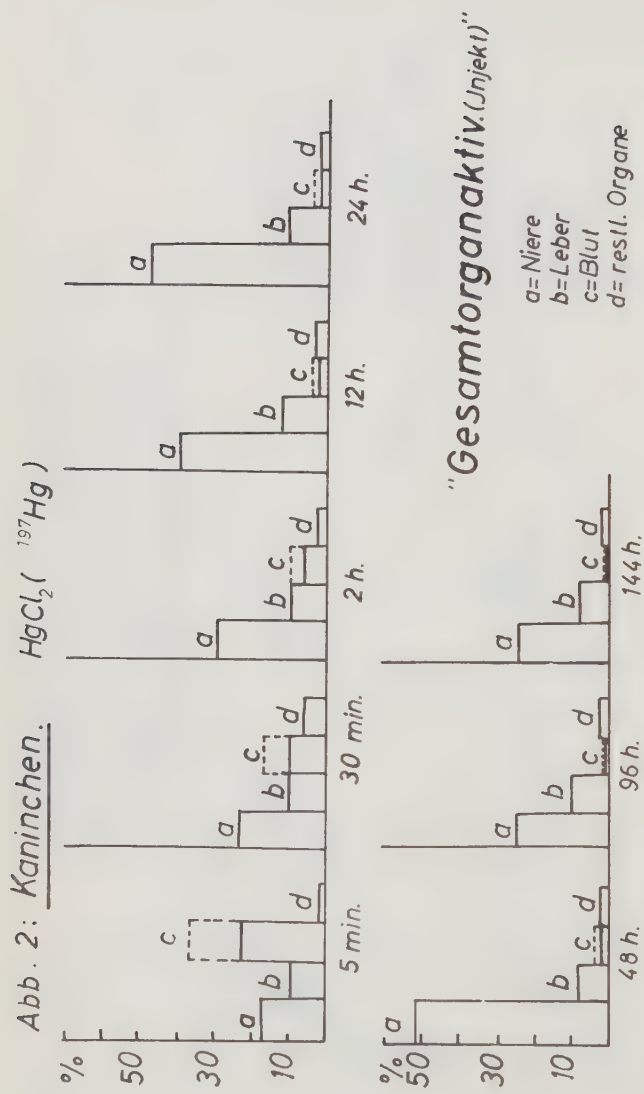


Abb. 2: Organanreicherung von HgCl_2 (^{197}Hg) beim Kaninchen in Abhängigkeit von der Zeit.

Zu Säule c) Die einzelnen Organanteile (%) sind in Säulenform dargestellt.

Der untere ausgezogene Teil der Säule gibt den Aktivitätsmittelwert der auf-

genommenen Blutmenge wieder, der also direkt bestimmt werden konnte (ca. 66%).

Der obere gestrichelte Anteil der Säule soll die Aktivität der geschätzten restlichen, im Körper verbliebenen Blutmenge darstellen (ca. 33%).

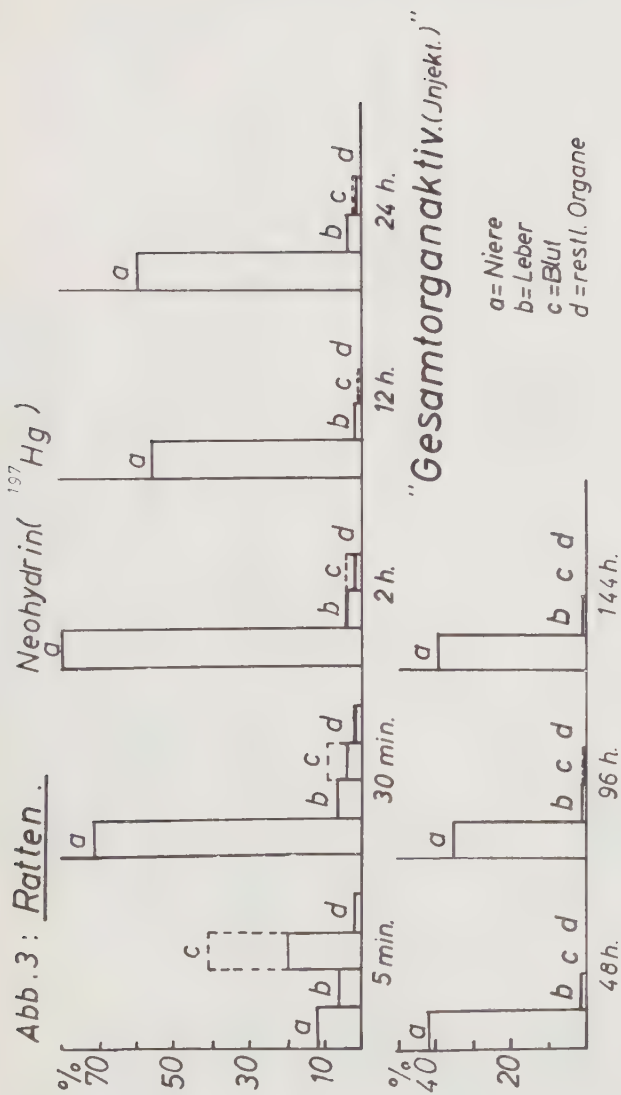


Abb. 3: Organanreicherung von Neohydrin (^{197}Hg) bei Ratten in Abhängigkeit von der Zeit.

Die einzelnen Organanteile (%) sind in Säulenform dargestellt.

Zu Säule c):
Der untere ausgezogene Teil der Säule gibt den Aktivitätsmittelwert der aufgefängenen Blutmenge wieder, der also direkt bestimmt werden konnte (ca. 47%). Der obere gestrichelte Teil der Säule soll die Aktivität der geschätzten restlichen, im Körper verbliebenen Blutmenge darstellen (ca. 53%).

Abb. 4: Ratten.

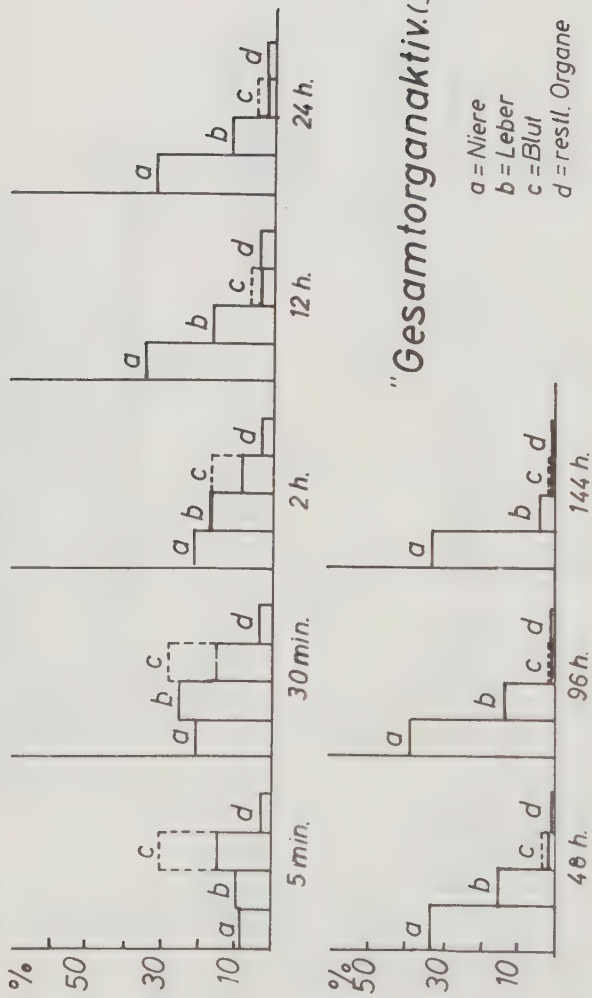
$$\text{HgCl}_2(^{197}\text{Hg})$$


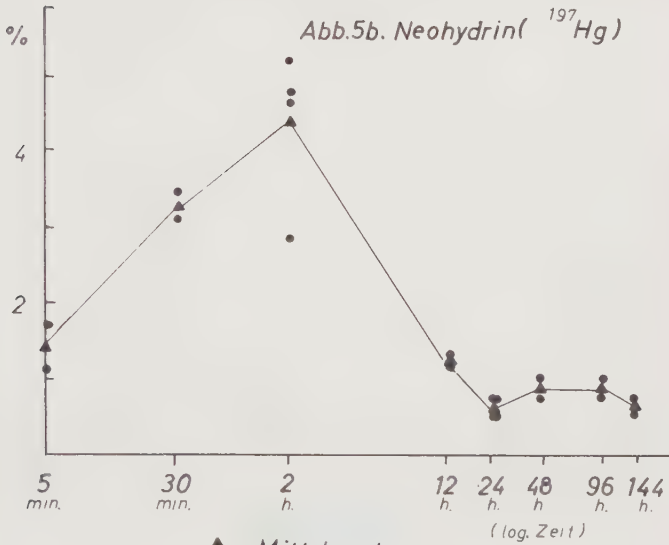
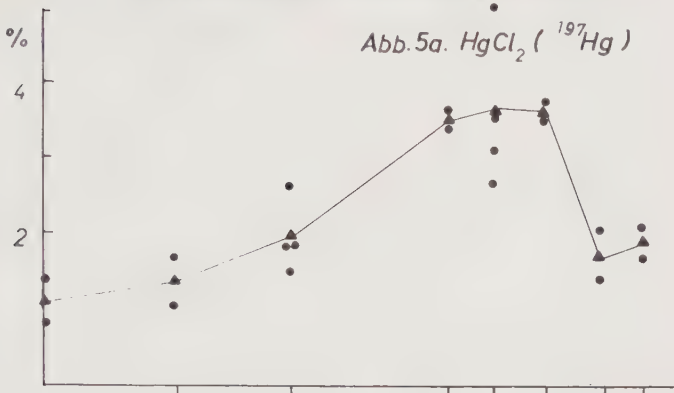
Abb. 4: Organanreicherung von HgCl_2 (^{197}Hg) bei Ratten in Abhängigkeit von der Zeit.

Die einzelnen Organanteile (%) sind in Säulenform dargestellt.

Zu Säule c)

Der untere ausgezogene Teil der Säule gibt den Aktivitätsmittelwert der aufgefangenen Blumengewebe wieder, der also direkt bestimmt werden konnte (ca. 4,7%). Der obere gestrichelte Anteil der Säule soll die Aktivität der geschätzten restlichen, im Körper verbliebenen Blumengewebe darstellen (ca. 53%).

Kaninchen: "spez. Nierenaktivität (Injekt.)"



▲ Mittelwerte
• Einzelwerte

Abb. 5: Kaninchen

Verlauf der "spezifischen Aktivität (Injektion)" in der Niere in Abhängigkeit von der Zeit nach i. v. Injektion von HgCl_2 (Abb. 5a) bzw. Neohydrin (Abb. 5b).

Kaninchen: "spez. Leberaktivität" (i.v. Injekt.)

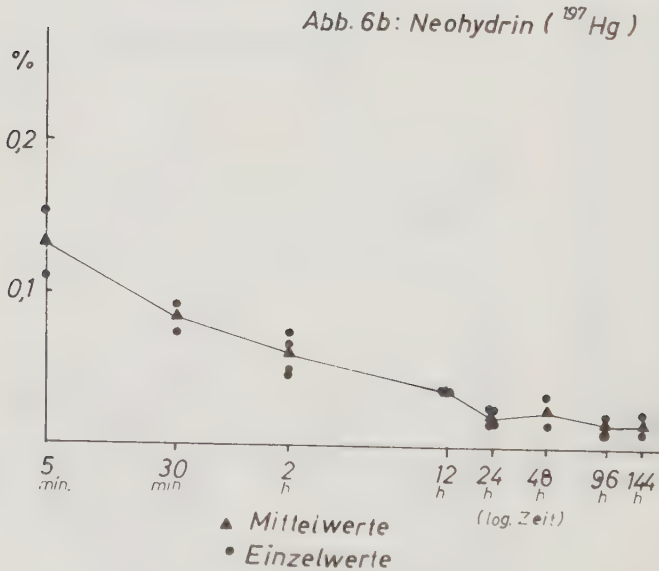
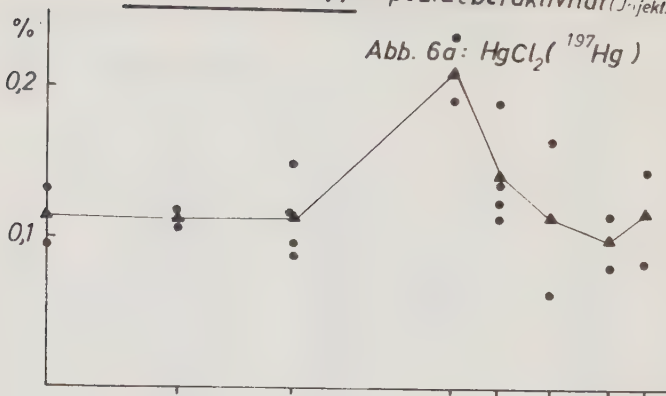


Abb. 6: Kaninchen

Verlauf der "spezifischen Aktivität (Injektion)" in der Leber in Abhängigkeit von der Zeit nach i. v. Injektion von HgCl_2 (Abb. 6a) bzw. Neohydrin (Abb. 6b).

Kaninchen: 'spez. Plasmaakt. (Injekt.)'

Abb. 7a: $\text{HgCl}_2(^{197}\text{Hg})$

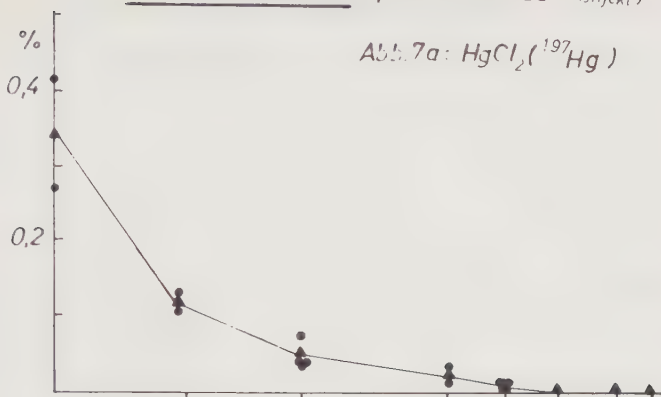


Abb. 7b: Neohydrin (^{197}Hg)

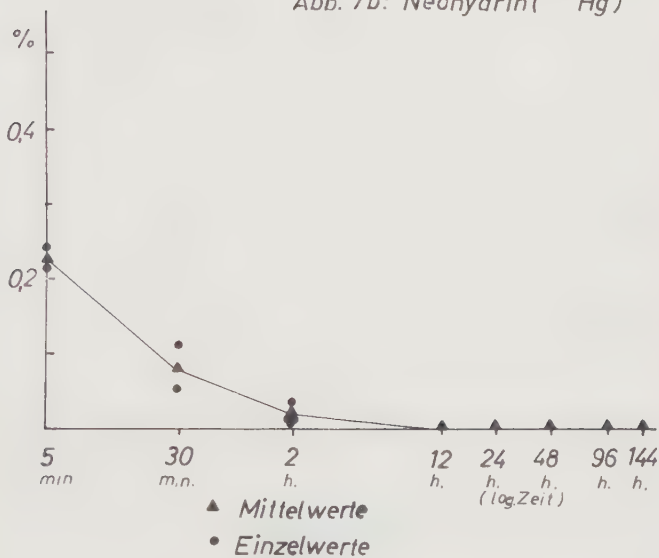


Abb. 7: Kaninchen

Verlauf der "spezifischen Aktivität (Injektion)" im Plasma in Abhängigkeit von der Zeit nach i. v. Injektion von HgCl_2 (Abb. 7a) bzw. Neohydrin (Abb. 7b)

Kaninchen: "spez. Ery.-akt. (Injekt.)"

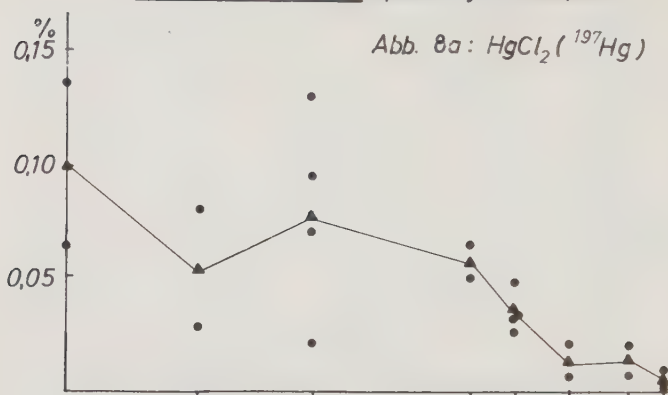


Abb. 8b: Neohydrin (^{197}Hg)

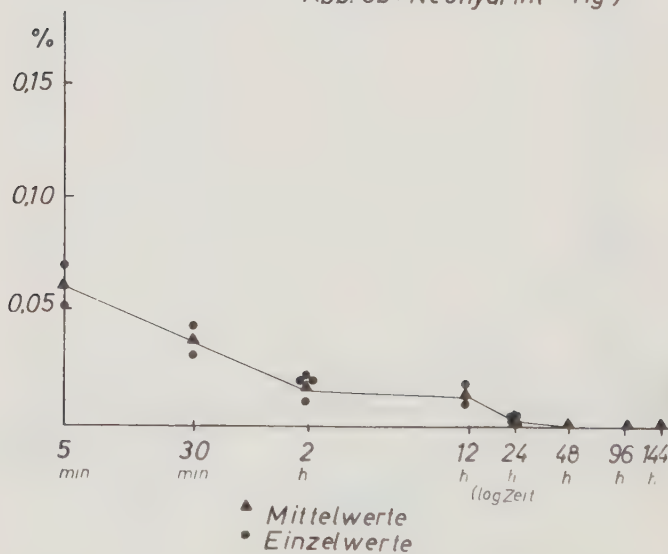


Abb. 8: Verlauf der "spezifischen Aktivität (Injektion)" in den Erythrozyten in Abhängigkeit von der Zeit nach i. v. Injektion von HgCl_2 (Abb. 8a) bzw. Neohydrin (Abb. 8b).

Ratten: "spez. Nierenakt.(Injekt.)"

Abb. 9a: HgCl_2 (^{197}Hg)

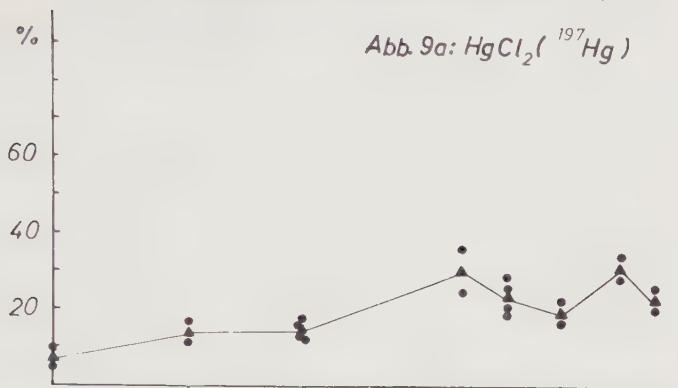


Abb. 9b: Neohydrin (^{197}Hg)

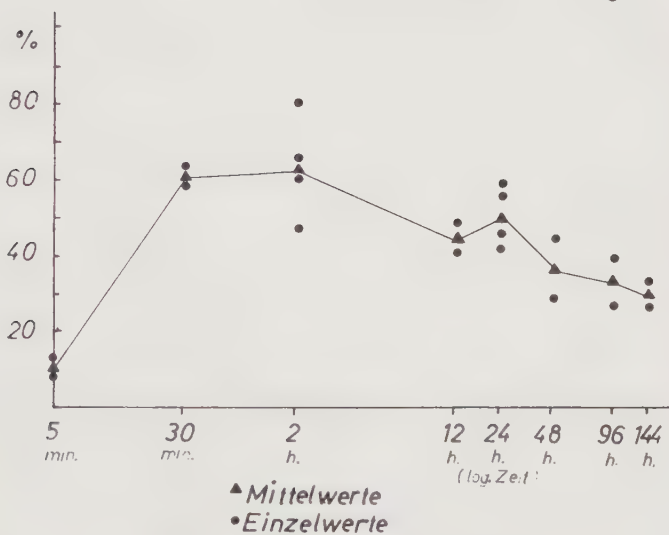


Abb. 9: Ratten

Verlauf der "spezifischen Aktivität(Injektion)" in der Niere in Abhängigkeit von der Zeit nach i.v. Injektion von HgCl_2 (Abb. 9a) bzw. Neohydrin (Abb. 9b).

Ratten: "spez. Leberaktiv. (Injekt.)"

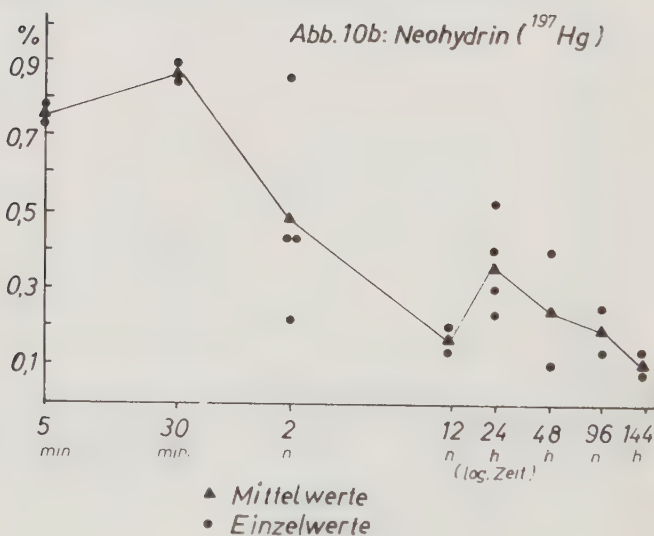
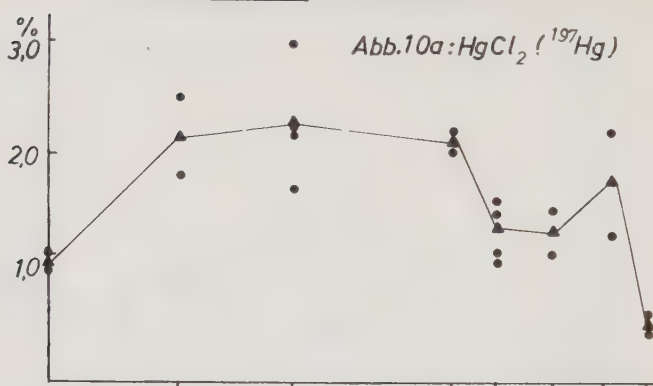


Abb. 10: Ratten

Verlauf der "spezifischen Aktivität (Injektion)" in der Leber in Abhängigkeit von der Zeit nach i. v. Injektion von HgCl_2 (Abb. 10a) bzw. Neohydrin (Abb. 10b).

Ratten: "spez. Plasmaaktiv. (Injekt.)"

Abb. 11a: HgCl_2 (^{197}Hg)

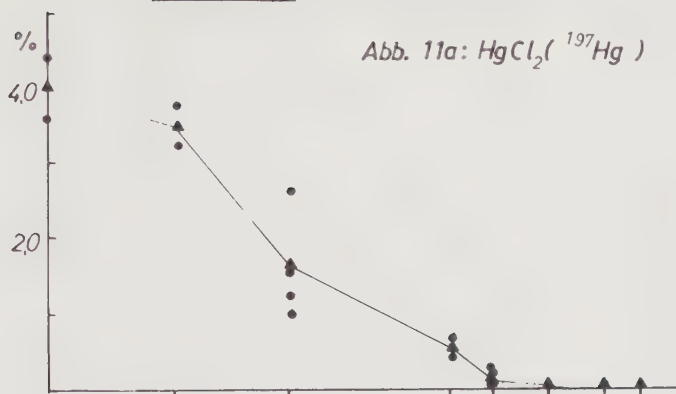


Abb. 11b: Neohydrin (^{197}Hg)

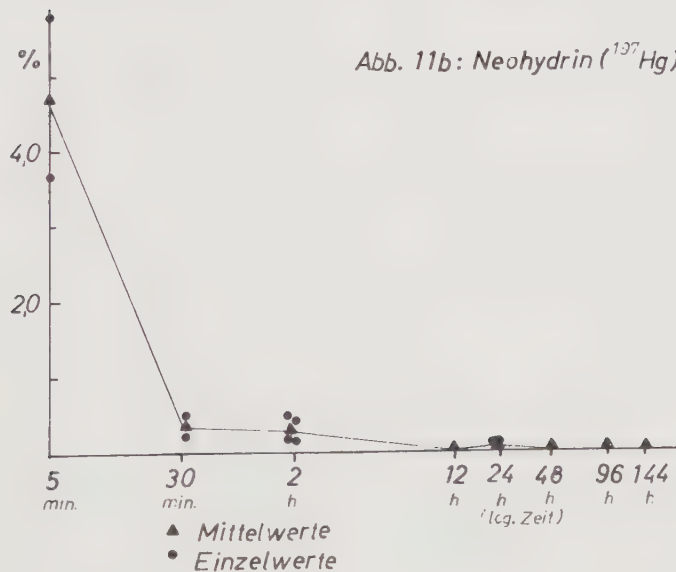


Abb. 11: Ratten

Verlauf der "spezifischen Aktivität (Injektion)" im Plasma in Abhängigkeit von der Zeit nach i. v. Injektion von HgCl_2 (Abb. 11a) bzw. Neohydrin (Abb. 11b).

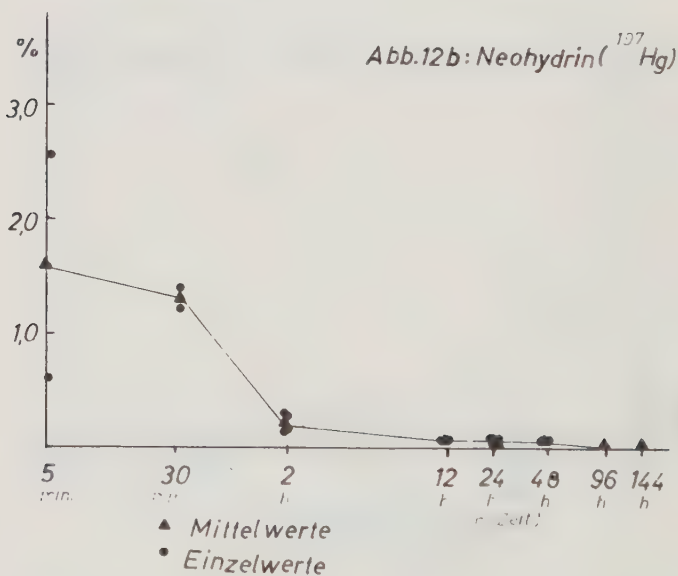
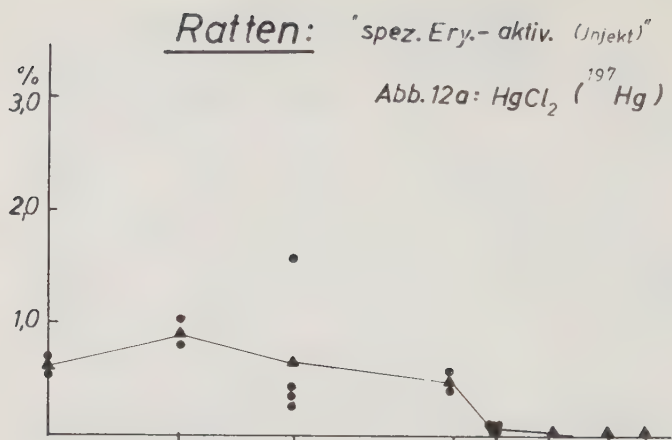


Abb. 12: Ratten

Verlauf der "spezifischen Aktivität (Injektion)" in den Erythrozyten in Abhängigkeit von der Zeit nach i. v. Injektion von HgCl_2 (Abb. 12a) bzw. Neohydrin (Abb. 12b).

Bei der Auswertung der Ergebnisse war die Beantwortung folgender Fragen besonders wichtig: Wie ändert sich die Verteilung der injizierten Substanzen in Abhängigkeit von der Zeit? Wie unterscheidet sich die Verteilung des HgCl_2 von der des Neohydrins?

Für die Verteilung von HgCl_2 und Neohydrin sind praktisch nur Niere und Leber von Bedeutung. Daher wurden bezüglich der obigen Fragen nur die Werte dieser Organe statistisch untersucht.

Als statistische Untersuchungsmethode wurden sogenannte "Mittelwertsvergleiche" (t-Teste) angewandt, die in einem späteren Abschnitt noch ausführlich abgehandelt werden. In den Tabellen 9-12 sind neben den Mittelwerten und den Standardabweichungen der Mittelwerte für Niere und Leber die Ergebnisse des jeweiligen Mittelwertsvergleiches (t-Test für nicht verbundene Stichproben) wiedergegeben. Mit Hilfe dieses Mittelwertsvergleiches sollte festgestellt werden, ob der Unterschied zwischen der Substanzanreicherung bei Neohydrin und bei HgCl_2 (zum jeweils gleichen Untersuchungszeitpunkt) statistisch signifikant ist. Für Ratten und Kaninchen wurden miteinander verglichen:

"spezifische Leberaktivität (Injektion)" bei HgCl_2 und Neohydrin;

"spezifische Nierenaktivität (Injektion)" bei HgCl_2 und Neohydrin.

Und zwar wurden hier wie in allen anderen Fällen nur die Werte der 2.- und 24.-Std.-Untersuchungen verwendet, da diese mit der doppelten Zahl an Versuchstieren belegt sind (jeweils 4 Kaninchen und 4 Ratten je Substanz). Zur Beantwortung der Frage, wie sich die Anreicherung der beiden Substanzen in Niere und Leber in der Zeit ändert, bzw. ob die Änderungen statistisch signifikant sind, wurden wiederum Mittelwertsvergleiche durchgeführt. Es wurden gegenübergestellt:

"Leberwerte (Injektion)" bei 2 Std. und 24 Std.;

"Nierenwerte (Injektion)" bei 2 Std. und 24 Std. .

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 13-16 zusammengestellt.

Tab. 9,10 Kaninchen. "Organaktivitäten (Injektion)" (%).

- a) Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte von Niere und Leber.
- b) Mittelwertsvergleich (für nicht verbundene Stichproben):
Verglichen werden: spezifische Leberaktivitäten bei HgCl_2 und Neohydrin;
spezifische Nierenaktivitäten bei HgCl_2 und Neohydrin.

Tabelle 9

	HgCl ₂ $\bar{x} \pm \frac{s}{\bar{x}}$	Neohydrin $\bar{x} \pm \frac{s}{\bar{x}}$	Mittel- wertsver- gleich (t-Test)
2 Std.			
spez. Leberakt.	0,111 $\pm$ 0,013	0,058 $\pm$ 0,008	P $\leq$ 0,05
Gesamtleberakt.	9,026 $\pm$ 2,882	4,597 $\pm$ 1,006	
spez. Nierenakt.	2,031 $\pm$ 0,245	4,413 $\pm$ 0,526	P $\leq$ 0,01
Gesamtnierenakt.	29,551 $\pm$ 3,393	63,332 $\pm$ 8,015	

Tabelle 10

	HgCl ₂ $\bar{x} \pm \frac{s}{\bar{x}}$	Neohydrin $\bar{x} \pm \frac{s}{\bar{x}}$	Mittelwertsver- gleich (t-Test)
24 Std.			
spez. Leberakt.	0,141 $\pm$ 0,050	0,019 $\pm$ 0,008	P $\leq$ 0,01
Gesamtleberakt.	11,112 $\pm$ 1,223	1,707 $\pm$ 0,274	
spez. Nierenakt.	3,652 $\pm$ 0,536	0,562 $\pm$ 0,056	P $\leq$ 0,01
Gesamtnierenakt.	47,065 $\pm$ 2,559	8,777 $\pm$ 1,430	

Tab. 11, 12 Ratten. "Oranaktivitäten (Injektion) (%).

- a) Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte von Niere
Leber.
- b) Mittelwertsvergleich (für nicht verbundene Stichproben):
Verglichen werden: spezifische Leberaktivitäten bei HgCl₂ und
Neohydrin;
spezifische Nierenaktivitäten bei HgCl₂ und Neohydrin.

Tabelle 11

	HgCl ₂ $\bar{x} \pm \frac{s}{\bar{x}}$	Neohydrin $\bar{x} \pm \frac{s}{\bar{x}}$	Mittelwertsver- gleich (t-Test)
spez. Leberakt.	2,318 $\pm$ 0,287	0,484 $\pm$ 0,135	P $\leq$ 0,01
Gesamtleberakt.	17,123 $\pm$ 1,752	3,425 $\pm$ 0,537	
spez. Nierenakt.	15,399 $\pm$ 1,054	63,432 $\pm$ 6,885	P $\leq$ 0,001
Gesamtnierenakt.	20,877 $\pm$ 1,273	77,877 $\pm$ 4,747	

Tabelle 12

24 Std.	HgCl ₂ $\bar{x} \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$	Neohydrin $\bar{x} \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$	Mittelwerts- vergleich (t-Test)
spez. Leberakt.	1,348 $\pm$ 0,132	0,364 $\pm$ 0,061	P $\leq$ 0,001
Gesamtleberakt.	11,514 $\pm$ 1,021	2,426 $\pm$ 0,303	
spez. Nierenakt.	23,391 $\pm$ 2,893	51,128 $\pm$ 4,262	P $\leq$ 0,01
Gesamtnierenakt.	31,961 $\pm$ 1,202	58,226 $\pm$ 4,071	

Tabelle 13-16: Mittelwertsvergleich (für unverbundene Stichproben) zwischen den
 a) "spezifischen Leberaktivitäten (Injektion)" (%)
 der 2-Std. - und 24-Std. -Untersuchungen;
 b) "spezifische Nierenaktivitäten (Injektion)" (%)
 der 2-Std. - und 24-Std. -Untersuchungen.

Tabelle 13: Kaninchen

Neohydrin	2 Std. $\bar{x} \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$	24 Std. $\bar{x} \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$	Mittelwerts- vergleich (t-Test)
spez. Leberakt.	0,058 $\pm$ 0,008	0,019 $\pm$ 0,008	P $\leq$ 0,01
spez. Nierenakt.	4,413 $\pm$ 0,526	0,562 $\pm$ 0,056	P $\leq$ 0,001

Tabelle 14: Kaninchen

HgCl ₂	2 Std. $\bar{x} \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$	24 Std. $\bar{x} \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$	Mittelwerts- vergleich (t-Test)
spez. Leberakt.	0,111 $\pm$ 0,013	0,141 $\pm$ 0,050	nicht signif.
spez. Nierenakt.	2,031 $\pm$ 0,245	3,652 $\pm$ 0,536	P $\leq$ 0,05

Tabelle 15: Ratten

	2 Std. $\bar{x} + \frac{s}{\bar{x}}$	24 Std. $\bar{x} + \frac{s}{\bar{x}}$	Mittelwertsver- gleich (t-Test)
Neohydrin			
spez. Leberakt.	0,484 + 0,135	0,364 + 0,061	nicht signif.
spez. Nierenakt.	63,432 + 6,885	51,128 + 4,262	nicht signif.

Tabelle 16: Ratten

	2 Std. $\bar{x} + \frac{s}{\bar{x}}$	24 Std. $\bar{x} + \frac{s}{\bar{x}}$	Mittelwertsver- gleich (t-Test)
HgCl ₂			
spez. Leberakt.	2,318 + 0,287	1,348 + 0,132	P $\leq$ 0,05
spez. Nierenakt.	15,399 + 1,054	23,391 + 2,893	P $\leq$ 0,05

In der Tabelle 17 sind die Ergebnisse eines weiteren Mittelwertsvergleiches für unverbundene Stichproben wiedergegeben. Für beide Substanzen wurden miteinander verglichen: die Differenzen ("Nierenaktivitäten (Injektion)" - "Leberaktivitäten (Injektion)") der einzelnen Tiere der 2-Std. - mit denen der 24-Std. - Untersuchungen. Dieser Vergleich sollte zeigen, ob sich das Ver-
teilungsverhältnis Niere : Leber mit der Zeit signifikant ändert.

Tabelle 17: Mittelwertsvergleich zwischen den Differenzen der
"spezifischen Organaktivitäten (Injektion)"

	a) 2 Std.	b) 24 Std.	t-Test zwischen a) und b)
	spez. Nie. - spez. Leb.	spez. Nie. - spez. Leb.	
	5,108	0,667	
Neohydrin	4,658	0,392	P $\leq$ 0,001
	4,535	0,590	
Kanin- chen	2,809	0,523	
	2,543	5,029	
HgCl ₂	3,253	4,510	nicht signif.
	1,794	3,435	
	1,430	3,071	

	a) 2 Std.	b) 24 Std.	t-Test zwischen a) und b)
	spez. Nie. - spez. Leb.	spez. Nie. - spez. Leb.	
Ratten	80,239	56,199	nicht signif.
	Neohy- drin	60,131	
	64,468	59,311	
	46,957	46,022	
	46,957	41,524	$P \leq 0,05$
	HgCl ₂	15,332	
	11,745	20,739	
	11,605	19,731	
	13,639	30,052	
		17,657	

In den Abbildungen 13 und 14 und den Tabellen 18 und 19 wird die bevorzugte Speicherung von HgCl₂ und Neohydrin in der Nierenrinde veranschaulicht.

Es konnten nur von den Kaninchennieren isolierte Rinden- und Markproben gemessen werden (siehe Abschnitt II. C.: Durchführung der Versuche). Die Trennung in Mark und Rinde wurde nach makroskopischer Unterscheidungsmöglichkeit vorgenommen.

Die Abbildungen 13, 14 enthalten die Rinden- und Markwerte (Mittelwerte) zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Und zwar wurden auf der Ordinate die Logarithmen der "spezifischen Aktivitäten (Injektion)" aufgetragen; um positive Werte zu erhalten, wurde jeweils der log. 1000 zugezählt.

Als Ausdruck der bevorzugten Anreicherung des Hg in der Nierenrinde wurde der Quotient aus der "spezifischen Rindenaktivität (Injektion)" und der "spezifischen Aktivität (Injektion)" des Nierenmarkgewebes gewählt. Dieser Quotient wurde als Differenz der Logarithmen (Mittelwerte) aufgetragen:

$$\frac{\text{"spezifische Rindenaktivität (Injektion)"}}{\text{"spezifische Markaktivität (Injektion)"}} \quad \text{wie}$$

$$\log (\% \text{ Ri} \times 1000) \quad - \quad \log (\% \text{ Ma} \times 1000);$$

Die Tabellen 18, 19 geben die Ergebnisse eines Mittelwertsvergleiches (t-Test für verbundene Stichproben) wieder. Verglichen wurde die Substanzanreicherung in Nierenrinde und -mark bei jedem einzelnen Tier. Dieser Vergleich wurde für die 2-Std. - und 24-Std. -Untersuchungen durchgeführt.

Tab. 18,19 Mittelwertsvergleich (t-Test für verbundene Stichproben) zwischen den "spezifischen Aktivitäten (Injektion)" (%) von Nierenrinde und -mark, jeweils für die 2-Std. - wie 24-Std. - Werte.

Tabelle 18		HgCl ₂		
	n	spez. Rinden- aktiv. (%)	spez. Mark- aktiv. (%)	Mittelwertsver- gleich (t-Test)
2 Std.	1	2,311	0,966	$P \leq 0,05$
	2	2,036	0,036	
	3	3,972	0,059	
	4	3,386	0,046	
24 Std.	1	3,060	0,045	$P \leq 0,01$
	2	4,774	0,043	
	3	2,524	0,048	
	4	5,082	0,045	

Tabelle 19		Neohydrin		
	n	spez. Rinden- aktiv. (%)	spez. Mark- aktiv. (%)	Mittelwertsver- gleich (t-Test)
2 Std.	1	2,687	0,107	$P \leq 0,01$
	2	4,599	0,415	
	3	4,697	0,172	
	4	6,402	0,353	
24 Std.	1	0,855	0,018	$P \leq 0,001$
	2	0,680	0,024	
	3	0,926	0,016	
	4	0,678	0,011	

Angewandte statistische Methodik

Vergleich zweier Mittelwerte (KOLLER (30)).

a) Vergleich der Mittelwerte zweier unverbundener (unabhängiger) Stichproben.

Man geht von der Hypothese aus, daß die beiden zu vergleichenden Stichproben einer gemeinsamen Grundgesamtheit mit einem bestimmten Mittelwert

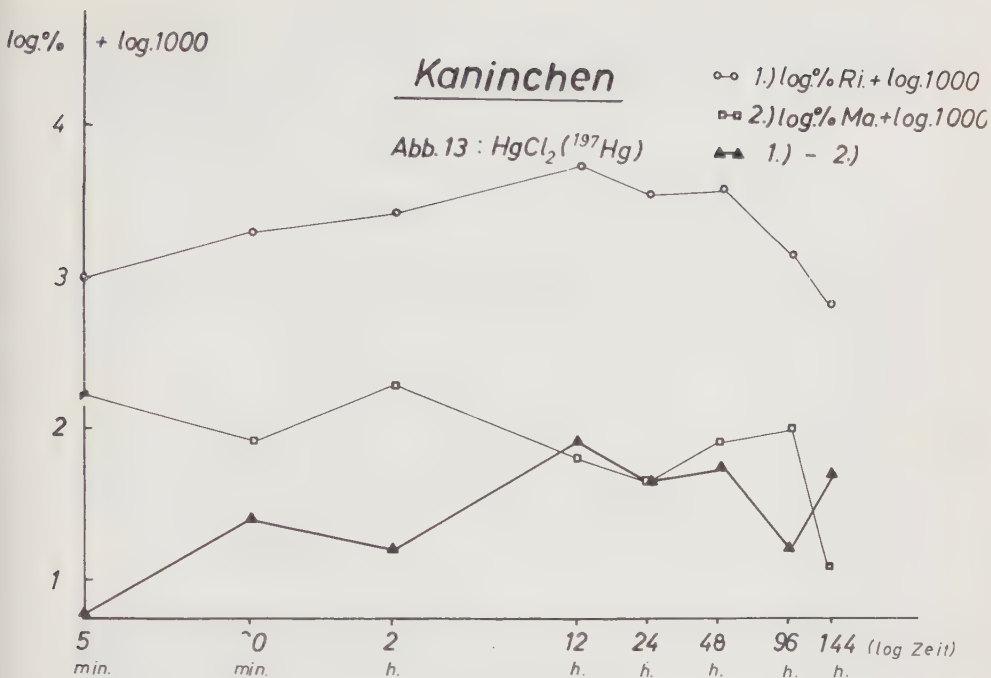


Abb. 13: Kaninchen

1) 2) Graphische Darstellung des zeitlichen Verteilungsablaufes innerhalb der Niere nach i. v. Injektion von $\text{HgCl}_2(^{197}\text{Hg})$.

Für jeden Untersuchungszeitpunkt wurden die Mittelwerte der Aktivität 1) in der Nierenrinde und 2) im Nierenmark verwendet.

Ausdruck der Rinden- und Markkonzentration sind die "spezifischen Rinden- und Markaktivitäten (Injektion)".

Auf der Ordinate sind die Logarithmen der "spezifischen Aktivitäten (Injektion)" aufgetragen; um positive Werte zu erhalten, wurde jeweils der Logarithmus von 1000 hinzugezählt.

3) Als Ausdruck der bevorzugten Anreicherung des Hg in der Nierenrinde wurde der Quotient aus der "spezifischen Rinden- und Markaktivität (Injektion)" gewählt. Dieser Quotient ist als Differenz der Logarithmen der Rinden- und Markaktivitäten wiedergegeben; um positive Werte zu erhalten, wurde zu den einzelnen Logarithmen der Logarithmus von 1000 hinzugezählt.

$$\frac{\text{"spezifische Rindenaktivität(Injektion)"}}{\text{"spezifische Markaktivität(Injektion)"}} \text{ wie } \log(\% \text{ Ri} \times 1000) - \log(\% \text{ Ma} \times 1000).$$

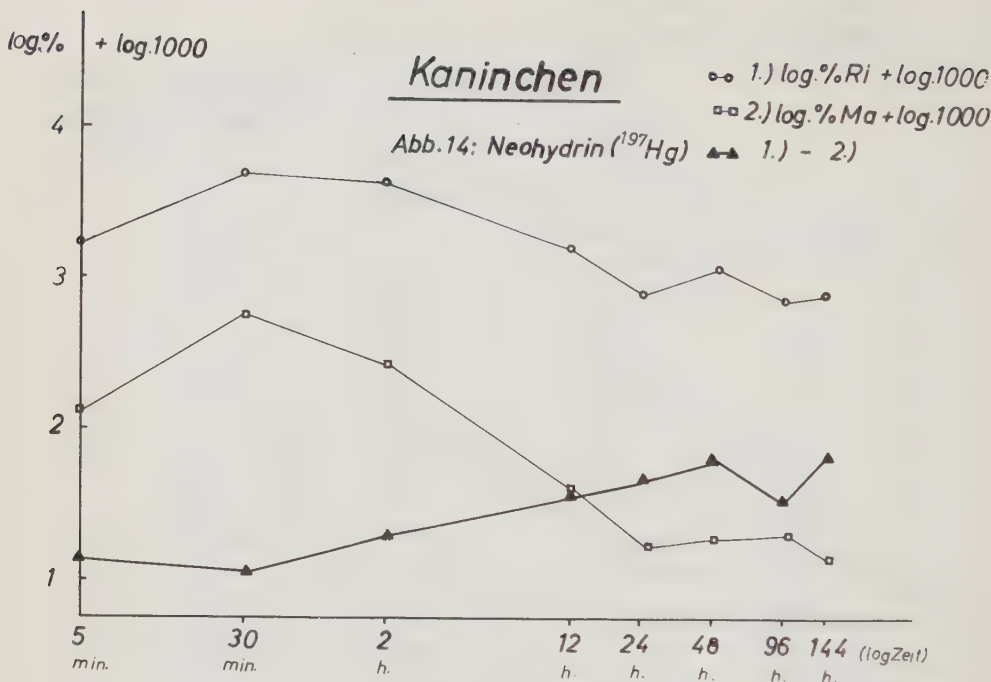


Abb. 14: Kaninchen

1) 2) Graphische Darstellung des zeitlichen Verteilungsablaufes innerhalb der Niere nach i. v. Injektion von Neohydrin (^{197}Hg).

Für jeden Untersuchungszeitpunkt wurden die Mittelwerte der Aktivität 1) in der Nierenrinde und 2) im Nierenmark verwendet.

Ausdruck der Rinden- und Markkonzentrationen sind die "spezifischen Rinden- und Markaktivitäten (Injektion)".

Auf der Ordinate sind die Logarithmen der "spezifischen Aktivitäten (Injektion)" aufgetragen; um positive Werte zu erhalten, wurde jeweils der Logarithmus von 1000 hinzugezählt.

3) Als Ausdruck der bevorzugten Anreicherung des Hg in der Nierenrinde wurde der Quotient aus der "spezifischen Rinden- und Markaktivität (Injektion)" gewählt. Dieser Quotient ist als Differenz der Logarithmen der Rinden- und Markaktivitäten wiedergegeben; um positive Werte zu erhalten, wurde zu den einzelnen Logarithmen der Logarithmus von 1000 hinzugezählt.

$$\frac{\text{"spezifische Rindenaktivität(Injektion)"}}{\text{"spezifische Markaktivität(Injektion)"}} \quad \text{wie } \log(\% Ri \times 1000) - \log(\% Ma \times 1000);$$

entnommen, und daß die beobachteten Abweichungen der Stichprobenmittelwerte als zufällig anzusehen sind (Nullhypothese). Die dieser Hypothese zugrunde liegende einheitliche Standardabweichung wird aus den Abweichungen der Einzelwerte von ihren beiden Mittelwerten geschätzt.

$$s^2 = \frac{S_{x_1 x_1} + S_{x_2 x_2}}{n_1 + n_2 - 2} = \frac{1}{n_1 + n_2 - 2} \left[(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2 \right]$$

Dabei sind wegen der Benutzung von zwei Mittelwerten nur $f = n_1 + n_2 - 2$ Freiheitsgrade zu berücksichtigen. Der Standardfehler der Differenz der Mittelwerte ist

$$s_{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)} = s_{\text{Diff.}} = s \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

Die Prüfgröße t berechnet sich dann nach

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_{\text{Diff.}}}$$

Den errechneten Wert von t vergleicht man nun mit dem Tafelwert bei gegebenem f (=Anzahl der Freiheitsgrade) und vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit P .

Überschreitet der berechnete den Tafelwert, so steht das Ergebnis im Widerspruch zur Nullhypothese, und man hat einen signifikanten Unterschied der Stichprobenmittelwerte.

Beispiel: Kaninchen; t -Test (für unverbundene Stichproben) zwischen den "spezifischen Nierenaktivitäten (Injektion)" beim Neohydrin (x_2) mit denen beim HgCl_2 (x_1) für den Untersuchungszeitpunkt 2 Std.

$$\bar{x}_2 - \bar{x}_1 = 2,382$$

$$n_1 + n_2 = 8$$

$$n_1 \cdot n_2 = 16$$

$$\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2} = 0,5$$

$$S_{x_1 x_1} + S_{x_2 x_2} = 4,049$$

$$s^2 = \frac{S_{x_1 x_1} + S_{x_2 x_2}}{n_1 + n_2 - 2} = 0,675$$

$$s^2_{\text{Diff.}} = s^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) = 0,337$$

$$\sqrt{s^2_{\text{Diff.}}} = s_{\text{Diff.}} = 0,581$$

$$t = \frac{\bar{x}_2 - \bar{x}_1}{s_{\text{Diff.}}} = 4,100$$

Dieser berechnete Wert von t überschreitet den Tafelwert bei $P = 0,01$. Der Unterschied der verglichenen Mittelwerte ist somit signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P < 1\%$.

b) Mittelwertsvergleich verbundener Stichproben (t-Test bei paarweiser Anordnung)

Von verbundenen Stichproben spricht man, wenn in einem Versuchsplan Beobachtungen einander zugeordnet werden, die bezüglich der Versuchsbedingungen die meisten Gemeinsamkeiten aufweisen. Die verglichenen Nierenrinden- und -markproben stellen solche verbundenen Stichproben dar. Indem hier verbundene Stichproben gewählt wurden, konnte die Streuung zwischen den einzelnen Versuchstieren ausgeschaltet werden. In der Auswertung wurde dann die Differenz ($\hat{d}$) zwischen der "spezifischen Rinden- und Markaktivität (Injektion)" für jedes Tier ermittelt und die Reihe der Differenzen geprüft.

Beispiel: Kaninchen; 2-Std. - Werte beim HgCl_2 .

t-Test (bei paarweiser Anordnung der Stichproben) zwischen "spezifischen Nierenrinden- und -markaktivitäten (Injektion)".

n	"spez. Rinden- aktiv." (%)	"spez. Mark- aktiv." (%)	$d_i = x_{1i} - x_{2i}$
	x_{1i}	x_{2i}	
1	2,311	0,966	1,345
2	2,036	0,036	2,000
3	3,972	0,059	3,913
4	3,286	0,046	3,240

$$\sum d_i = 10,498$$

$$\bar{d} = \frac{\sum d_i}{n} = 2,624$$

$$\sum d_i^2 = 31,618$$

$$\frac{(\sum d_i)^2}{n} = 27,552$$

$$S_{dd} = \sum d_i^2 - \frac{(\sum d_i)^2}{n} = 4,068$$

$$s_{\bar{d}} = \sqrt{\frac{S_{dd}}{n(n-1)}} = 0,583$$

$$\frac{t}{s_{\bar{d}}} = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}} = 4,501$$

Die Zahl der Freiheitsgrade beträgt $f=n-1$, in diesem Fall also 3.

Der Unterschied der verglichenen Stichproben ist statistisch gesichert, wenn der Tafelwert in der t-Tabelle bei $f=3$ und der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit P überschritten wird.

$t = 4,501$ überschreitet den Tafelwert bei $P = 0,05$.

Diese Bedingung ist nicht scharf. Man spricht bei der Überschreitung der 5%-Grenze von einem auffallenden Ergebnis.

Die Ergebnisse der Kaninchenversuche:

a) $HgCl_2$

Die Verteilung der Substanz in Abhängigkeit von der Zeit wird durch die "Organaktivitätswerte (Injektion)" (siehe Seite 11) in der Tabelle 5 und den Abbildungen 2, 5, 6, 7, 8 wiedergegeben.

Für die Verteilung von $HgCl_2$ im Kaninchenorganismus spielten nur Niere und Leber eine wesentliche Rolle (Tab. 5, Abb. 2). Der in der Leber gespeicherte

Anteil des zugeführten HgCl_2 veränderte sich in dem beobachteten Zeitraum nur unwesentlich; er lag im allgemeinen bei 10%. Die "spezifischen Leberwerte (Injektion)" zeigten ein Maximum nach 12 Stunden (Abb. 6a). Nach Tabelle 14 unterscheiden sich die "spezifischen Leberaktivitäten (Injektion)" von 2 Stunden und 24 Stunden nicht signifikant.

Anders bei den Nieren. Diese wiesen für jeden Untersuchungszeitpunkt die stärkste HgCl_2 -Speicherung auf. Die Anreicherung in den Nieren betrug nach 5 Minuten ca. 17%, stieg bis 24 Stunden nach Injektion der Substanz auf 47% und betrug nach 48 Stunden noch 50% (Abb. 2).

Bei der Ermittlung der "spezifischen Nierenaktivitäten (Injektion)" (Abb. 5a) fand sich ein signifikanter Anstieg der Werte von 2 Stunden auf 24 Stunden (Tab. 14).

Nach 96 und 144 Stunden machte die in die Nieren abgelagerte Substanzmenge noch etwa 25% aus (Abb. 2, Tab. 5).

Für die 2-Std. - und 24-Std. - Werte ist gesichert, daß sich das HgCl_2 innerhalb der Niere bevorzugt in der Rindenzone ablagert (Tab. 18). Die Abbildung 13 soll den zeitlichen und räumlichen Ablauf der Verteilung innerhalb der Niere veranschaulichen.

Im Zeitraum 2-24 Stunden post injectionem verschob sich das Verteilungsverhältnis zwischen Niere und Leber nicht weiter zugunsten der Niere (Tab. 17).

Die "Gesamtblutaktivität (Injektion)" (Abb. 2, Tab. 5) fiel von etwa 37% nach 5 Minuten auf etwa 15% nach 30 Minuten. Nach 2 Stunden betrug sie noch etwa 5%.

Die "spezifische Plasmaaktivität (Injektion)" (Abb. 7a) schien schneller abzufallen als die "spezifische Erythrozytenaktivität (Injektion)" (Abb. 8a).

Die Mittelwerte für die einzelnen Organe sind der Tabelle 12 zu entnehmen.

Die tatsächlichen Aktivitätsanteile der einzelnen Organe zum Zeitpunkt des Tötens der Tiere sind in der Tabelle 1 wiedergegeben.

Die maximalen absoluten Aktivitätswerte in den Nieren zu den Zeitpunkten des Tötens fanden sich nach 24 Stunden mit etwa 33% (Tab. 1).

b) Neohydrin

Die Verteilung der Substanz in Abhängigkeit von der Zeit ("Organaktivitäten (Injektion)") geben die Tabelle 6 und die Abbildungen 1, 5, 6, 7, 8 wieder.

Es zeigte sich, daß auch für die Verteilung von Neohydrin im Kaninchenorganismus nur Niere und Leber von Bedeutung waren (Tab. 6, Abb. 1).

Die in der Leber gespeicherten Anteile der zugeführten Substanz machten nach

5 Minuten etwa 9%, nach 2 Stunden 4,6% und nach 24 Stunden etwa 1,3% aus (Tab. 6, Abb. 1).

Für die "spezifischen Leberwerte (Injektion)" (Abb. 6b) wurde die Signifikanz des Absinkens zwischen 2 und 24 Stunden ermittelt (Tab. 13).

Die Substanzanreicherung in den Nieren betrug nach 5 Minuten ca. 18%, nach 30 Minuten ca. 47% und stieg nach 2 Stunden bis zu 62% an. Nach 12 Stunden waren in den Nieren noch etwa 14%, nach 96 und 144 Stunden etwa 9-10% zugeführten Substanz gespeichert (Tab. 6, Abb. 1).

Für die "spezifische Nierenaktivität (Injektion)" (Abb. 5b) fand sich ein signifikanter Abfall der Werte von 2 auf 24 Stunden (Tab. 13).

Die Abbildung 14 soll den Verteilungsablauf innerhalb der Niere wiedergeben. Für die 2-Std. - und 24-Std. - Werte wurde statistisch ermittelt, daß sich das Neohydrin bevorzugt in den Rindenzone ablagert (Tab. 19).

Im Untersuchungszeitraum von 2-24 Stunden nach Verabfolgung der Substanz hat sich das Verhältnis der Substanzverteilung auf Niere und Leber relativ zugunsten der Leber verschoben (Tab. 6, 17).

Auch beim Neohydrin schienen die "spezifische Plasmaaktivität (Injektion)" (Abb. 7b) schneller als die "spezifische Erythrozytenaktivität (Injektion)" (Abb. 8b) zu sinken.

Die genauen mittleren Anreicherungs-werte der einzelnen Organe sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Die tatsächlichen Organwerte zu den Zeitpunkten des Tötens der Tiere gibt die Tabelle 2 wieder.

Die maximalen absoluten Aktivitätswerte in den Nieren zu den Zeitpunkten des Tötens fanden sich nach 2 Stunden mit etwa 61% (Tab. 2).

Wie die Tabellen 9 und 10 zeigen, unterscheiden sich die Anreicherung von HgCl_2 und Neohydrin sowohl in der Niere wie in der Leber signifikant. Die Signifikanzberechnungen wurden für die 2-Std. - und 24-Std. - Werte durchgeführt.

Die Ergebnisse der Rattenversuche

a) HgCl_2

Die Verteilung der Substanz in Abhängigkeit von der Zeit ("Organwerte (Injektion)") wird durch die Tabelle 7 und die Abbildungen 4, 9, 10, 11, 12 wiedergegeben.

Ebenso wie bei den Kaninchen spielten für die Verteilung von HgCl_2 im Rattenorganismus nur Niere und Leber eine wesentliche Rolle (Tab. 7, Abb. 4).

Anders als bei den Kaninchen wechselte bei den Ratten der in der Leber ge-

speicherte Anteil des zugeführten Neohydrins in Abhängigkeit von der Zeit (Tab. 7, Abb. 4, 10a).

Die "Gesamtleberwerte (Injektion)" lagen nach 5 Minuten bei etwa 10%, nach 30 Minuten bei etwa 26%. Danach sanken die Leberanteile an der zugeführten Substanz zunehmend.

Für die Werte der "spezifischen Leberaktivität (Injektion)" wurde ein signifikanter Abfall zwischen 2 und 24 Stunden nach Zufuhr des HgCl_2 nachgewiesen (Tab. 16).

Die "spezifischen Leberaktivitäten (Injektion)" (Abb. 10a) hatten ihr Maximum nach 2 Stunden-

Auch die in den Nieren nachgewiesenen Anteile der injizierten Substanz unterschieden sich bei den Ratten von denen bei den Kaninchen: die Substanzanreicherung in den Nieren stieg bis 12 Stunden post injectionem auf 34%, um danach im wesentlichen unverändert zu bleiben (Ta. 7, Abb. 4).

Die "spezifische Nierenaktivität (Injektion)" (Abb. 9a) verlief im wesentlichen parallel zur "Gesamtnierenaktivität (Injektion)"; wie die Abb. 9a zeigt, hatte sie ein Maximum nach 12 Stunden und blieb danach, wenn auch mit Schwankungen, in etwa der gleichen Größenordnung. Für die "spezifischen Nierenwerte (Injektion)" wurde ein signifikanter Anstieg zwischen 2 und 24 Stunden errechnet (Tab. 16).

Das Verhältnis der Substanzverteilung auf Niere und Leber verschob sich im Zeitraum zwischen 2 und 24 Stunden signifikant zugunsten der Niere (Tab. 7, 17).

Die "Gesamtblutaktivität (Injektion)" schien bei den Ratten (Abb. 4) zumindest in den ersten 2 Stunden langsamer als bei den Kaninchen (Abb. 2) zu sinken.

Die "spezifischen Plasma- und Erythrozytenaktivitäten (Injektion)" (Abb. 11a, 12a) nahmen ähnlich wie bei den Kaninchen mit der Zeit unterschiedlich schnell ab.

Die genauen Mittelwerte der einzelnen Organe sind der Tabelle 7 zu entnehmen.

Die tatsächlichen Anreicherungswerte zum Zeitpunkt des Tötens gibt die Tabelle 3 wieder.

Die maximalen absoluten Aktivitätswerte in den Nieren zu den Zeitpunkten des Tötens fanden sich nach 12 und 24 Stunden mit etwa 24% bzw. 25%.

b) Neohydrin

Die Tabelle 8 und die Abbildungen 3, 9, 11, 12 geben die Verteilung der Substanz in Abhängigkeit von der Zeit ("Organwerte (Injektion)") wieder.

Für die Verteilung von Neohydrin waren auch bei den Ratten nur Niere und Leber von Bedeutung (Tab. 8, Abb. 3). Die in der Leber gespeicherten Substanzanteile (Tab. 8, Abb. 3) sanken von etwa 6,5% bei 5 Minuten auf etwa 3% nach 2 Stunden. Die "spezifischen Leberwerte (Injektion)" fielen nach 30 Minuten. Ihr weiteres Absinken im Zeitraum von 2-24 Stunden nach Zufuhr des Neohydrins ist statistisch nicht gesichert (Tab. 15).

Die Anreicherung in den Nieren erreichte ihr Maximum wie bei den Kaninchen nach 2 Stunden. Allerdings lagen die Werte mit ca. 80% höher als bei den Kaninchen. Außerdem nahm die in den Rattennieren gespeicherte Substanz langsamer ab. Sie machte nach 12 und 24 Stunden noch ca. 54% bzw. 58% aus.

Die Werte der "spezifischen Nierenaktivitäten (Injektion)" waren im Zeitraum von 2-24 Stunden nach Zufuhr der Substanz im Gegensatz zu den Kaninchenwerten nicht signifikant gesunken (Tab. 15).

Das Verhältnis der Substanzverteilung auf Niere und Leber hatte sich in der Zeit von 2-24 Stunden nach Injektion des Neohydrins nicht signifikant verschoben (Tab. 17).

Die "Gesamtblutaktivität (Injektion)" sank von ca. 41% bei 5 Minuten auf 9% nach 30 Minuten bis auf 3% nach 2 Stunden post injectionem und veränderte sich danach nur noch unwesentlich (Tab. 8, Abb. 3).

Die "spezifische Plasmaaktivität (Injektion)" (Abb. 11b) schien zumindest in den ersten 30 Minuten wiederum schneller als die "spezifische Erythrozytenaktivität (Injektion)" (Abb. 12b) zu sinken.

Die Tabelle 4 enthält die Daten der tatsächlichen Substanzanreicherung der Organe zu den Zeitpunkten des Tötens der Tiere.

Die maximalen absoluten Aktivitätswerte in den Nieren zu den Zeitpunkten des Tötens fanden sich mit etwa 76% nach 2 Stunden.

Wie die Tabellen 11 und 12 zeigen, unterscheiden sich sowohl die Leber- wie die Nierenwerte beim HgCl_2 signifikant von denen beim Neohydrin. Diese Signifikanzberechnungen wurden für die 2- und 24-Stundenwerte durchgeführt.

III. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

HgCl_2

Die hohe Ablagerung von Sublimat in Niere und Leber ist bekannt (1, 29, 39, 52 und andere). EICHHOLTZ (14) gibt eine Speicherung in der Niere bis zum Vierzigfachen des Blutwertes an. HgCl_2 wird nach intravenöser Zufuhr in

erster Linie in der Nierenrinde fixiert (29, 39) und nur sehr langsam ausgeschieden (1, 39, 52).

KLEINZELLER und Mitarbeiter haben mittels Histoautoradiographie die Lokalisation von ^{203}Hg in der Nierenrinde von Kaninchen untersucht (29). Sie fanden, daß 2,5 Stunden nach Applikation von $^{203}\text{HgCl}_2$ die Aktivität vornehmlich in der Basalmembran und in geringerem Maße im Flimmersaum der proximalen Tubularzellen nachweisbar ist. Die gleiche, nur nicht so intensive Verteilung fand sich auch in den distalen Tubuluszellen (29). Außerdem war das ^{203}Hg an beiden Blättern des Epithels der Bowmanschen Kapsel und am Endothel von Nierenarterien und Arteriolen nachweisbar (29).

RAYNAUD, DESGREZ und KELLERSHOHN (39) haben den Verlauf der Anreicherung von HgCl_2 (markiert mit ^{197}Hg und ^{203}Hg) in der Niere untersucht. Sie ermittelten normale und pathologische Fixationskurven für den Menschen und normale Anreicherungsbilder für Kaninchen.

Als normalen Verlauf fanden sie beim Menschen, daß die ansteigende Phase ihr Maximum mit 35% in jeder Niere nach ungefähr 24 Stunden erreicht. Danach nimmt die gespeicherte Substanz in einer Zeit von 45 Tagen langsam ab. Die tägliche Ausscheidung über Stuhl und Urin ist sehr gering, so daß sich am 8. Tag noch 70% der injizierten Dosis im Organismus befanden, davon 2/3 in den Nieren.

Bei den Kaninchen ermittelten sie, daß die Verteilung von HgCl_2 ganz ähnlich wie beim Menschen war; allerdings mit der Ausnahme, daß sowohl die Halbwertszeit der Gesamtkörperaktivität als auch der Nierenfixation viel kürzer war (39). Die Kaninchen nieren hatten nach 24 Stunden insgesamt etwa 45%, nach 48 Stunden 35%, nach 4 Tagen 25% und nach 6 Tagen 20% der zugeführten HgCl_2 -Menge gespeichert.

ADAM (1) wies ebenfalls für Kaninchen nach, daß nach i. v. Injektion von radioaktiv markiertem Quecksilberchlorid die Nieren die höchste Hg-Konzentration aufwiesen. Von den übrigen Organen spielte bezüglich der Substanzanreicherung nur noch die Leber eine Rolle. Er fand, daß in den Nieren nach 1 Stunde 22,6%, nach 6 Stunden 20,6%, nach 24 Stunden zwischen 13,2% und 22,3%, nach 5 Tagen 18,5% und nach 14 Tagen 10,2% nachweisbar waren.

ADAM (1) ermittelte ferner, daß nach der Injektion von Sublimat die Quecksilberausscheidung nur sehr langsam erfolgte. Er fand gleichfalls, daß nach einer Behandlung der Kaninchen mit Dimercaprol wesentlich kleinere Quecksilbermengen in den Nieren angereichert wurden. Zugleich war dann die Quecksilberausscheidung im Urin massiv erhöht.

Der in den eigenen HgCl_2 -Untersuchungen gefundene Anreicherungsablauf in den Kaninchen nieren (Abb. 2, 5a) ist den Ergebnissen von RAYNAUD und

Mitarbeitern (39) sehr ähnlich, zum Teil fast identisch. In den eigenen Versuchen sanken die Nierenanteile an HgCl_2 deutlich nach den 48-Std. - Werten. Bei RAYNAUD (39) zeigte sich bei den Nierenwerten schon zwischen 24 und 48 Stunden nach Applikation des HgCl_2 eine abfallende Tendenz, die aber auch erst nach 48 Stunden ausgeprägt war.

Die für die Leber gefundenen Werte bewegten sich bei den eigenen Versuchen in der gleichen Größenordnung wie bei ADAM (1). Im Unterschied zu ADAM blieb aber in den eigenen Untersuchungen die Substanzanreicherung in der Leber bis zu 6 Tagen nach der Injektion im wesentlichen konstant um 10%. Bei ADAM schwankten die Leberwerte sehr erheblich und zeigten ein Maximum von 10,6% nach 6 Stunden.

ZUM WINKEL (52) untersuchte die Verteilung von ^{203}Hg -Sublimat bei Albinoratten. Er injizierte die Substanzen intraperitoneal; lediglich bei den Tieren, die bereits nach 30 Minuten getötet wurden, verabfolgte er das Sublimat intramuskulär. Seinen Ergebnissen zufolge waren in den Nieren nach 30 Minuten 19,4%, nach 4 Stunden der Maximalwert von 25% und nach 24 Stunden 24% angereichert. 48 Stunden nach Zufuhr der Substanz war dann die Nierenkonzentration auf 16% gefallen.

Er wies ferner autoradiographisch nach, daß das HgCl_2 innerhalb der Ratten-nieren vorwiegend im proximalen Tubulusanteil lokalisiert ist (52).

Den eigenen Versuchen zufolge schien sich die Nierenanreicherung mit HgCl_2 bei den Ratten von der bei den Kaninchen zu unterscheiden. Es fehlte dem Verteilungsbild der deutliche Abfall der Nierenspeicherung 24 bzw. 48 Stunden post injectionem. Nach 12 Stunden war das Maximum mit 33% erreicht. Dieser Wert blieb bis zu den 144-Std. - Messungen mehr oder weniger unverändert (Abb. 4).

Die Plasma- bzw. Blutaktivität schien bei den Kaninchen deutlich schneller zu sinken als bei den Ratten

Der Vergleich der eigenen Versuche an Ratten mit HgCl_2 (Tab. 12) mit denen von ZUM WINKEL (52) ergibt folgendes: der Verlauf der Substanzanreicherung in den Nieren ist bis 24 Stunden nach Injektion der Substanz ähnlich. Die 24-Std. - Werte liegen bei ZUM WINKEL mit 24% niedriger; im übrigen entspricht bis dahin auch die Größenordnung der Werte für die Nieren der in den eigenen Versuchen gefundenen. Den eigenen Ergebnissen zufolge veränderte sich die Nierenkonzentration zwischen 24 und 144 Stunden nach Applikation des HgCl_2 nur unwesentlich.

Im Gegensatz dazu sank bei ZUM WINKEL die in den Nieren angereicherte Substanz zwischen 24 und 48 Stunden von 24% auf 16%.

Die von ZUM WINKEL gefundenen Leberwerte schwankten sehr stark. Die eigenen Werte der Leberanreicherung (Tab. 12) bewegten sich in der gleichen

Größenordnung wie bei ZUM WINKEL, zeigten aber von den 30-Minuten-Untersuchungen (25, 6%) an eine abfallende Tendenz.

ZUM WINKEL ermittelte in Muskulatur, Milz und Magen Anreicherungswerte für das HgCl_2 , die im wesentlichen den eigenen entsprachen.

Neohydrin

Die bevorzugte Ablagerung zugeführter Quecksilberdiuretika in der Niere ist bekannt (3, 4, 5, 12, 39, 42, 51).

RAYNAUD und Mitarbeiter (39) haben in der vorher zitierten Arbeit ebenfalls den zeitlichen Anreicherungsverlauf von Neohydrin (markiert mit ^{197}Hg und ^{203}Hg) in der Niere untersucht. Beim Menschen fanden sie das Maximum der gespeicherten Substanz zwischen 60 und 120 Minuten nach der Injektion mit 30% in jeder Niere. Es folgte dann ein schneller Abfall zwischen 2 und 24 Stunden (nach 24 Stunden 10-25%). Danach sanken die Werte nur noch langsam.

Zum Vergleich: nach ROSA und Mitarbeitern (40) liegt der Zeitpunkt der maximalen Nierenkonzentration beim Neohydrin für den Menschen bei ca. 60-140 Minuten nach Zufuhr der Substanz, nach McAFEE und WAGNER (34) etwa 1-2 Stunden post injectionem. MILNOR und Mitarbeiter (36) ermittelten, daß die Niere zwischen 10 und 90 Minuten nach der Injektion 5-25% speichert.

Für Kaninchen fanden RAYNAUD und Mitarbeiter (39) einen Verteilungsablauf, der insofern von dem beim Menschen abweicht, als die Halbwertszeit der Gesamtkörperaktivität kürzer ist. Außerdem ist die Nierenanreicherung geringer. Nach RAYNAUD sind bei den Kaninchen 60-120 Minuten nach der Injektion des Neohydrins in beiden Nieren zusammen nur etwa 30-35% nachweisbar. Nach 24 Stunden macht der Nierenanteil noch 20-25% aus. Danach sinken die Nierenwerte nur noch langsam. In den eigenen Kaninchenversuchen (Tab. 6, Abb. 1, 5b, 6b, 7b, 8b) wurde das Maximum der Nierenanreicherung ebenfalls 2 Stunden nach der Injektion gefunden. Es lag mit 62% aber höher. Der Abfall zwischen 2 und 12 Stunden war größer (nach 12 Stunden 16%). Mit den 24-Std.-Werten von 9% blieb die Nierenanreicherung im wesentlichen konstant.

BORGHGRAEF und PITTS (5), die 1956 erstmals die Verteilung von Chlormerodrin in Ratten- und Hundeversuchen untersuchten, fanden, daß nach i. m. Injektion praktisch nur die Niere als anreicherndes Organ von Bedeutung ist. Bei Ratten ergab sich das Maximum der Nierenanreicherung mit 80% ca. 6 Stunden nach der Injektion. Die Ausscheidung erfolgte relativ langsam; noch nach 24 Stunden war die Konzentration in den Rattennieren hoch, sie betrug 67%.

Im Gegensatz dazu wurde das Chlormerodrin von den Hunden schneller ausgeschieden. Die Konzentration in Leber und Milz lag bei diesen Tieren etwas höher.

Sie wiesen ferner bei Ratten und Hunden nach, daß eine gleichzeitige Verabfolgung von Neohydrin und BAL (Dimercaprol) die Anreicherung von Neohydrin in der Niere senkt, seine Ausscheidung erhöht, und daß daneben die Anreicherung der Substanz in den übrigen Organen steigt (4, 5).

Versuche an Hunden, die von MILLER und Mitarbeitern (35) über die räumliche und zeitliche Verteilung von ^{203}Hg -Neohydrin durchgeführt wurden, ergaben, daß die Substanz fast ausschließlich im Nierenparenchym angereichert wurde und nur zu einem geringeren Prozentsatz in Leber und Milz. Sie ermittelten das Maximum der Nierenkonzentration 3-5 Stunden nach der Injektion.

Nach Hundeversuchen von GREIF und Mitarbeitern (24) findet sich die höchste Substanzkonzentration in der äußeren Nierenrinde. BORGHGRAEF und Mitarbeiter (4) untersuchten den Abfall der Plasmakonzentration an ^{203}Hg -Neohydrin nach i. v. Injektion bei Hunden. Sie unterschieden 3 Anteile oder Exponentialfunktionen, die Halbwertszeiten von 0,5-1,5, 6-9 und 50-80 Minuten aufwiesen. Die erste Exponentialfunktion führten sie auf den physikalischen Mischungsprozeß zurück, der nach der i. v. Injektion der Substanz erfolgte. Die zweite erklärten sie damit, daß die Substanz in die Gewebe diffundiert. Dieser Vorgang kann durch gleichzeitige Gabe von BAL erhöht werden, ausgenommen in der Niere, in der das BAL den gegenteiligen Effekt zeigt, nämlich eine Herabsetzung der Anreicherung von Neohydrin. Der dritte Anteil ist bedingt durch die renale Ausscheidung; diese Tatsache kann durch beidseitige Nephrektomie deutlich demonstriert werden.

Entsprechende Exponentialfunktionen unterschieden schon THREEFOOT und Mitarbeiter (48) beim Menschen.

GIEBISCH und DORMAN (22) verglichen die Verteilung von ^{203}Hg -Chlormerodrin unter anderem bei Karpfen, Ochsenfröschen, Schildkröten, Kücken und Hunden. Für alle Tiere ergab sich eine bevorzugte Ablagerung der Substanz im Nierengewebe. Die poikilothermen Tiere zeigten eine langsamere Anreicherung und Abnahme als die homoiothermen. Mit Ausnahme der Hunde wiesen alle Tiere einen langsamen Abfall der renalen Konzentration über eine Zeit von 46-70 Stunden auf. Innerhalb der Nieren wurde die Substanz vornehmlich in den proximalen tubuli gefunden.

In Versuchen an Ratten ermittelten ZUM WINKEL und SCHEER (56), daß nach i. v. Injektion von Neohydrin (^{203}Hg) das Maximum der Nierenanreicherung nach mehreren Stunden erreicht wird (nach 4 Stunden ca. 80%), und daß die Substanz nach 24 und 48 Stunden mit 70% bzw. 60% noch in erheb-

lichem Maße in den Nieren konzentriert ist. Im Gegensatz dazu wurde in analogen Versuchen Salyrgan rascher ausgeschieden (56).

Der Vergleich der Ergebnisse von BORGHGRAEF und PITTS (5) mit denen von ZUM WINKEL und SCHEER (56) zeigt, daß nach BORGHGRAEF und PITTS die Substanzanreicherung innerhalb der ersten 2 Stunden langsamer erfolgt, und daß sich erst die 4-Std.-Werte mit 71% den Ergebnissen von ZUM WINKEL und SCHEER annähern.

Nach autoradiographischen Untersuchungen von ZUM WINKEL (52) wird Neohydrin innerhalb der Ratten nieren in den proximalen Tubulusbereichen abgelagert. TAUGNER und Mitarbeiter (47) wiesen mit Hilfe der gleichen Methode die höchste Konzentration an Neohydrin in den mittleren Abschnitten der Hauptstücke nach.

Aus der Tatsache, daß in den Ratten nieren die Konzentration an Chlormerodrin langsamer sinkt, will BRUNNER (7, 8) das Phaenomen erklären, daß die diuretische Wirkung des Chlormerodrins bei Ratten verlängert ist.

Bei den eigenen Rattenversuchen mit ^{197}Hg -Neohydrin (Tab. 8, Abb. 3, 9, 11, 12) spielten als Anreicherungsorgane in erster Linie auch nur die Nieren eine Rolle. Daneben, aber wesentlich geringer, wurde noch in der Leber angereichert (Tab. 8, Abb. 3).

Nach 30 Minuten wurden bereits 71% der zugeführten Substanz in den Nieren nachgewiesen. BORGHGRAEF und PITTS fanden nach 30 Minuten 31, 6%, ZUM WINKEL und SCHEER 49%.

Das Maximum der Nierenspeicherung lag mit 78% bei 2 Stunden post injectionem. Nach 12 Stunden betrug die Nierenkonzentration noch etwa 55%; zwischenzeitlich wurde nicht gemessen.

Bei ZUM WINKEL und SCHEER, ebenso bei BORGHGRAEF und PITTS lag das Maximum der Nierenspeicherung mit etwa 80% zwischen 4 und 8 Stunden nach der Injektion.

Vom 12-Std.-Wert (ca. 55%) an lagen die Nierenkonzentrationen in den eigenen Versuchen niedriger als bei den vorher genannten Autoren. Dagegen sanken ebenso wie bei ZUM WINKEL und SCHEER (56) in den eigenen Rattenversuchen die Leberkonzentrationen mit der Zeit nach Injektion des Neohydrins. Auch die Größenordnung der Leberwerte war die gleiche.

Der optimale Zeitpunkt für die Durchführung einer Nierenszintigraphie ist dann gegeben, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind: einerseits muß eine ausreichend hohe Aktivität in den Nieren nachweisbar sein, und zum anderen muß ein maximales Aktivitätsgefälle zu den benachbarten Organen und Geweben vorliegen.

Den diskutierten Tierexperimenten zufolge wären diese Vorbedingungen für das HgCl_2 (^{197}Hg) etwa 24 Stunden und für das Neohydrin (^{197}Hg) etwa 2 Stunden nach der i. v. Injektion erfüllt.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe von radioaktivem Quecksilber (^{197}Hg) wurde in Abhängigkeit von der Zeit die räumliche Verteilung von intravenös zugeführtem HgCl_2 und Neohydrin bei Kaninchen und Ratten untersucht.

Die Hauptanteile der zugeführten Substanzen wurden in den Nieren, daneben geringer auch in der Leber nachgewiesen. Für das HgCl_2 und Neohydrin ergaben sich deutlich differierende Verteilungsabläufe. Dabei war Kaninchen und Ratten gemeinsam, daß der ermittelte Zeitpunkt der maximalen Nierenkonzentration beim HgCl_2 deutlich später als beim Neohydrin lag. Außerdem konnte bei beiden Tieren eine höhere maximale Nierenanreicherung für das Neohydrin nachgewiesen werden. Für die Kaninchen konnte zudem gezeigt werden, daß beide Substanzen innerhalb der Niere bevorzugt in der Nierenrindenzone konzentriert sind.

Bei der Anwendung von HgCl_2 (^{197}Hg) und Neohydrin (^{197}Hg) zur Nierenszintigraphie ergibt sich aus den durchgeführten Untersuchungen, daß der geeignetste Zeitpunkt für die Anfertigung des Szintigramms bei HgCl_2 (^{197}Hg) etwa nach 24 Stunden, bei Neohydrin (^{197}Hg) jedoch wesentlich früher, bereits nach 2 Stunden, gegeben ist.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adam, K. R.: "Effects of dithiols on distribution of mercury in rabbits".
Brit. J. Pharmacol. 6 (1951), 483-491
2. Blau, M.; M. A. Bender: New radioactive agents for the visualization
of tumors of the pancreas and brain by scanning techniques .
Intern. Krebskongreß 7., Moskau, 22.-28.4.1962
3. Bollini, V.; G. Tori: Renal scintiscanning with ^{203}Hg -neohydrin in
urologic diseases.
Symposion on Medical Radioisotope Scanning 5., Athens (Greece),
20.-24.4.1964
4. Borghgraef, R. M. M.; R. H. Kessler; R. F. Pitts: Plasma regression,
distribution and excretion of radiomercury in relation to diuresis
following the intravenous administration of Hg^{203} labeled chlormero-
drin to the dog. J. Clin. Invest. (New York) 35 (1956), 1055-1066
5. Borghgraef, R. R. M.; R. F. Pitts: The distribution of chlormerodrin
(neohydrin) in tissues of the rat and dog.
J. Clin. Invest. (New York) 35 (1956), 31-37
6. Braedel, H. U.; K. Bacher: Die klinische Bedeutung der Nieren-Szinti-
graphie. Fortschr. Röntgenstr. 104 (1966), 348-360
7. Brunner, H.: Renale Wasser- und Elektrolytausscheidung durstender
Ratten innerhalb von 32 Std. nach einmaliger intravenöser Gabe von
Chlormerodrin oder Mersalyl.
Arch. exper. Path. Pharmak. (Leipzig) 236 (1959), 521-539
8. Brunner, H.: Die Wirkungsdauer des Quecksilberdiuretikums Chlormero-
drin an der Rattenniere.
Klin. Wschr. 1 (1959), 44-45
9. Brunner, H.: Veränderung der Wasser- und Salzausscheidung sowie
der Nierenstruktur während des 2. -10. Tages nach einmaliger intra-
venöser Zufuhr von Chlormerodrin.
Arch. exper. Path. Pharmak. (Leipzig) 236 (1959), 540
10. Burch, G.; T. Ray; S. Threefoot; F. J. Kelly; A. Svedberg: The urinary
excretion and biological decay periods of radiomercury labeling a
mercurial diuretic in normal and diseased man.
J. Clin. Invest. (New York) 29 (1950), 1131-1138
11. Cohrs, P.; R. Jaffé; H. Meessen: Pathologie der Laboratoriumstiere, Bd. 1
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1958)
12. Desgrez, A.; C. Raynaud; P. Blanchon; C. Kellershohn: Le scintigramme
rénal obtenu grâce à l'utilisation d'un diuretique mercuriel marqué.
Considération préliminaire. Bull. et Mém. Soc. med. Hôp. Paris 77
(1961), 536-542

13. Diethelm, L. ; W. Buchwald; J. P. Haas; R. Wolf: Erweiterung der Diagnostik des Mammakarzinoms mit Hilfe von Isotopen. Strahlentherapie 131 (1966) 69-78
14. Eichholtz, F.: Lehrbuch der Pharmakologie. 9. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957)
15. Farr, L. E. ; H. W. Knipping; W. H. Lewis: Nuklearmedizin in der Klinik. Köln-Opladen (1961)
16. Felkl, K. ; H. Weißenstein: Fortschritte der Nierendiagnostik durch Anwendung radioaktiver Isotope. Materia med. Nordmark 18 (1966), 80-98
17. Felkl, K. ; H. Weißenstein: Nierendiagnostik mit radioaktiven Substanzen. Ärztl. Forsch. 6 (1964), 318-327
18. Fischer, J. ; H. Mundschenk; R. Wolf: Miltszintigraphie mit 1-Bromomercuri (^{197}Hg)-2-hydroxypropan (BMHP). Fortschr. Röntgenstr. 103 (1965), 349-366
19. Frey, K. W. ; H. G. Heinze; G. Hör: Nierenszintigraphie im Kindesalter. Fortschr. Med. 17 (1964), 637-640
20. Gaddum, J. H.: Pharmakologie. Darmstadt (1952)
21. Gasser, G. ; F. Hawliczek: Das Isotopennephrogramm. Wien. med. Wschr. 112 (1962), 351-355
22. Giebisch, G. ; P. J. Dormann: Comparative study of uptake and distribution of Hg^{203} given as labeled chlormerodrin (neohydrin). Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (N. Y.) 98 (1958), 50-52
23. Goodman, L. S. ; A. Gillman: The pharmacological basis of therapeutics. 3. Aufl., New York (1965)
24. Greif, R. L. ; W. J. Sullivan; G. S. Jacobs; R. F. Pitts: Distribution of radiomercury administered as labeled chlormerodrin (neohydrin) in kidneys of rats and dogs. J. Clin. Invest. (New York) 35 (1956), 38-43
25. Haynie, T. P. ; M. M. Nofal; E. A. Carr jr. ; W. H. Beierwaltes: The use of ^{131}I -labeled contrast media in scintillation scanning of the kidney. J. Laborat. Clin. Med. S. Louis 58 (1961), 598-602
26. Heilmeyer, L.: Lehrbuch der inneren Medizin. 2. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961)
27. Horst, W. ; H. Rößler; C. Schneider; B. Conrad: Die kombinierte Untersuchung von Nierenfunktion und Anatomie durch Radionephrographie und Renszintigraphie. Dtsch. med. Wschr. 51 (1961), 2485-2487

28. Kimbel, K. M.: Diskussion zum Vortrag Schlungbaum in: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Bd. 2, hrsg. von Fellingner, K. und H. Vetter. München (1956), 190-198
29. Kleinzeller, A.; A. Knotkóvá; Z. Vacek; Z. Lodin: Über die Lokalisation von Hg in Nierenzellen und den Mechanismus der Einwirkung von Hg auf den Ionentransport.
Acta biol. med. germ. 11 (1963), 816-828
30. Koller, S.: Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse. In: Hoppe-Seyler/Thierfelder: Handbuch der physiologisch und pathologisch-chemischen Analyse, Bd. 2.
10. Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955), 931-1070
31. Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung.
4. Aufl., Stuttgart (1966)
32. Kuschinsky, G.; H. Lüllmann: Pharmakologie. Stuttgart (1964)
33. Kutzim, H.: Nephrographie und Szintigraphie bei Nierenarterienstenose. Nucl. Med. 4 (1965), 405-414
34. McAfee, J. G.; H. N. Wagner: Visualization of renal parenchyma by scintiscanning with Hg²⁰³ Neohydrin.
Radiology 75 (1960), 820-821
35. Miller, H. C.; J. P. Green; J. Levine: Metabolism of chlormerodrin Hg²⁰³. Investigative Urology (Baltimore) 1 (1963), 112-120
36. Milnor, P.; G. Burch; T. Ray; S. Threefoot; G. Berenson: Considerations of renal, hepatic and extremal arteriovenous differences in concentration of radiomercury of mercurial diuretic.
J. Clin. Invest. (New York) 29 (1950), 72-86
37. Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen.
4. Aufl., Stuttgart (1964)
38. Möller, K. O.: Pharmakologie. 5. Aufl., Basel-Stuttgart (1966)
39. Raynaud, C.; A. Desgrez; C. Kellershohn: Exploration rénale à l'aide de la neohydrine marquée au mercure radioactive.
Intern. Symposium 5., Bad Gastein 9.-12.1.1962, in: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Bd. 5, hrsg. von Fellingner, K. und R. Höfer. München-Berlin (1963), 317-343
40. Rosa, U.; C. Bianchi; G. A. Scasselati; P. Toni: Marcatura del neohydrin con Hg²⁰³ e Hg¹⁹⁷ e studio del suo sompartimento biologico.
Minerva nucl. (Torino) 7 (1963), 511-514
41. Schmeiser, K.: Radioaktive Isotope, ihre Herstellung und Anwendung.
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957)

42. Schmidt, H. A. E.: Untersuchungen über die Verwendbarkeit von Radio-Salyrgan^(R) zur Nierenszintigraphie. Die Verteilung von Salyrgan-²⁰³Hg im Organismus von Versuchstieren.
Klin. Wschr. 40 (1962), 1245-1252
43. Sodee, B.: A new scanning isotope, mercury-197; a preliminary report. J. nucl. Med. 4 (1963), 335-344
44. Stevens de, G.: Diuretics. Chemistry and Pharmacology. Bd. 1
New York-London (1963)
45. Steward, B. H.; Th. P. Haynie; M. M. Nofal; E. A. Carr jr.: Role of scintillation scanning in diagnosis of renal tumors.
J. Urol. (Baltimore) 6 (1962), 782-789
46. Taplin, G. V.; O. M. Meridith jr.; H. Kade; C. C. Winter:
The radioisotope renogram.
J. Laborat. Clin. Med., S. Louis 48 (1956), 886-901
47. Taugner, R.; J. Irvani; K. zum Winkel; S. Aslam: Die Verteilung von Hg²⁰³-Mersalyl und Hg²⁰³-Chlormerodrin in der Niere, untersucht mit Hilfe der Gefrierschnitt -Autoradiographie.
Arch. exper. Path. Pharmacol. (Leipzig) 244 (1963), 539-549
48. Threefoot, S. A.; C. T. Ray; G. E. Burch; J. A. Cronwich; J. P. Milnor; W. Overman; W. Gordon: Concentrationtime course in the plasma of man of radiomercury introduced as a mercurial diuretic.
J. Clin. Invest. (New York) 28 (1949), 661-670
49. Vetter, H.; N. Veall: Radioisotopen-Technik in der klinischen Forschung und Diagnostik. München-Berlin (1960)
50. Weißenstein, H.; K. Felkl: Radioisotope in der Nierendiagnostik.
Nucl. Med. 4 (1965), 391-404
51. Weston, R. E.; J. Grossman; R. A. Lehman; T. D. Ullman; J. P. Halperin; L. Leiter: Renal extraction and excretion of mercury in man following intravenously administered mercurial diuretics.
J. Clin. Invest. (New York) 30 (1951), 1221-1227
52. Winkel zum, K.: Nierendiagnostik mit Radioisotopen.
Stuttgart (1964)
53. Winkel zum, K.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Nierenfunktion mit Radioisotopen.
Hab. schr., Heidelberg (1962)
54. Winkel zum, K.: Nierenszintigraphie. Urologe 1 (1964), 1-10
55. Winkel zum, K.; O. Hallwachs: Diagnose der Nierentumoren mit spezieller Berücksichtigung von Radioisotopenverfahren.
Arch. klin. Chir. (Berlin) 303 (1963), 187-204

56. Winkel zum, K.: K. E. Scheer: Grundlagen der Nierenszintigraphie mit ^{203}Hg -Salyrgan. Nucl. Med. 2 (1961), 71-79
57. Winter, C. C.: A clinical study of a new renal function test: the radioaktive diodrast renogram.
J. Urol., (Baltimore) 76 (1956), 182-196
58. Winter, C. C.: Further experiences with the radioisotope renogram.
Amer. J. Roentgenol. 82 (1959), 862-866
59. Wolf, R.: Die Szintigraphie. Radiologe, 10 (1965), 345-357
60. Wolf, R.; J. Fischer: Szintigraphische Untersuchungen mit $^{197}\text{HgCl}_2$.
Deutscher Röntgenkongreß 45., Wiesbaden 4. -13.4.1964
61. Wolf, R.; J. Fischer: Tumorszintigraphie mit radioaktiven Quecksilberverbindungen ($^{197}\text{HgCl}_2$ und ^{197}Hg -Neohydrin).
Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin 2., Heidelberg 22. -24.10.1964, in Radionuklide in der klinischen und experimentellen Onkologie, hrsg. von Hoffmann, G.
Stuttgart (1965), 523-528

Herrn Privatdozent Dr. J. Fischer bin ich zu sehr großem Dank für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für seine wertvolle Unterstützung und kritische Beratung bei ihrer Durchführung verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. R. Duesberg danke ich für die zur Verfügung gestellten Laborräume und Meßgeräte.

Herrn Prof. Dr. Dr. S. Koller und Herrn Dr. Horbach schulde ich Dank für ihren Rat bei der statistischen Auswertung der Meßergebnisse.

Mein Dank gilt ferner Herrn Privatdozent Dr. R. Wolf für seine Beratung bei den meßtechnischen Fragen dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 27.10.1939 wurde ich, Ludwig Karl Hugo Koschinsky, als Sohn des Dr. Fritz Koschinsky und seiner Ehefrau Hanna, geb. Magotsch, in Breslau geboren.

Im Mai 1946 wurden wir aus Schlesien vertrieben und in Quakenbrück, Kreis Bersenbrück, angesiedelt, wo ich die Volksschule besuchte. Im Juni 1947 zogen meine Eltern nach Wilhelmshaven, und ich besuchte dort zunächst die Volksschule und später die Oberschule bis zur mittleren Reife. Das Sommerhalbjahr 1956 verbrachte ich in einem Internat in Büsum, Kreis Heide, und folgte im Oktober 1956 meinen Eltern, die inzwischen nach Kusel(Pfalz) übersiedelt waren. Ich besuchte die Oberstufe des dortigen Gymnasiums und bestand im Frühjahr 1959 mein Abitur.

Vom 1.4.1959 bis 31.3.1960 leistete ich meinen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab.

Vom Sommersemester 1960 bis zum Ende des Sommersemesters 1962 studierte ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz Medizin und bestand hier am 15.4.1961 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 17.10.1962 die Ärztliche Vorprüfung. Im Wintersemester 1962/63 und im Sommersemester 1963 setzte ich mein Medizinstudium an der Freien Universität in Berlin fort, um danach ab Wintersemester 1963/64 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz weiterzustudieren. Am 19.1.1966 bestand ich hier die Ärztliche Prüfung.

Seit dem 1.4.1966 bin ich auf der Chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Baumholder (Nahe) als Medizinalassistent tätig.

